

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1938-1939 — N° 175

---

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE  
DU TRAITEMENT DES  
ULCÈRES GASTRO-DUODÉNAUX  
PAR L'HISTAMINE

Influence sur la Sécrétion du Mucus Gastrique

TRAVAIL DE LA CLINIQUE MÉDICALE  
DE MONSIEUR LE PROFESSEUR SAVY

---

**THÈSE**

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

*et soutenue publiquement le 5 Juillet 1939*

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

**Pierre MOTILLON**

*Élève de l'École du Service de Santé Militaire*

Né le 31 Mars 1913, à COUHÉ (Vienne)

---

BOURGES

IMPRIMERIE A. TARDY

15, Rue Joyeuse

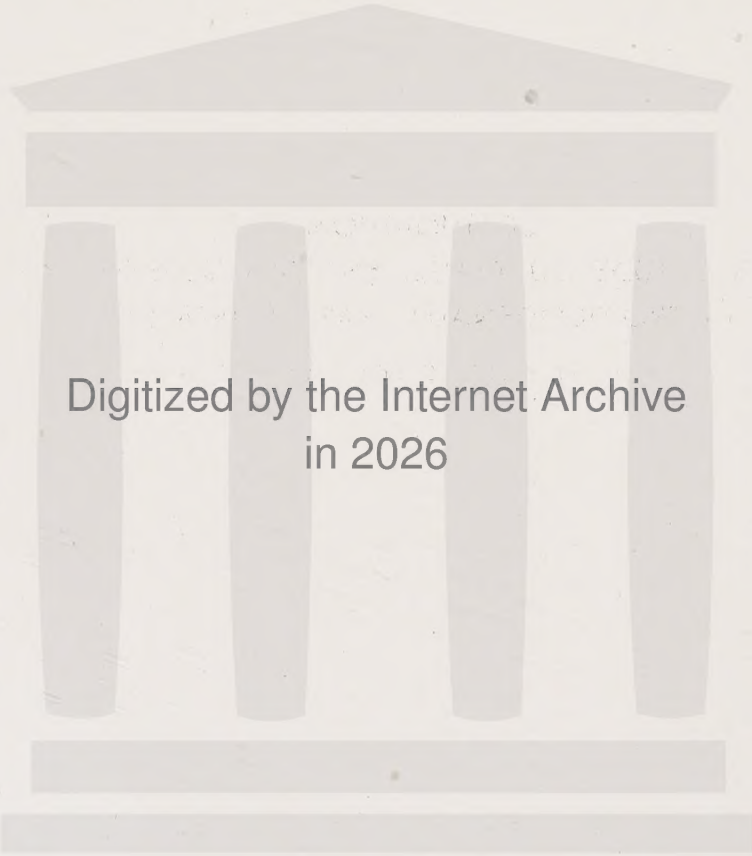
---

1939



CONTRIBUTION  
A L'ÉTUDE DU TRAITEMENT DES ULCÈRES  
GASTRO-DUODÉNAUX PAR L'HISTAMINE

Influence sur la Sécrétion du Mucus Gastrique



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1938-1939 — N° 175

---

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE  
DU TRAITEMENT DES  
ULCÈRES GASTRO-DUODÉNAUX  
PAR L'HISTAMINE

Influence sur la Sécrétion du Mucus Gastrique

TRAVAIL DE LA CLINIQUE MÉDICALE  
DE MONSIEUR LE PROFESSEUR SAVY

---

**THÈSE**

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ DE MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

*et soutenue publiquement le 5 Juillet 1939*

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

**Pierre MOTILLON**

*Élève de l'École du Service de Santé Militaire*

Né le 31 Mars 1913, à COUHÉ (Vienne)

---

BOURGES

IMPRIMERIE A. TARDY

15, Rue Joyeuse

---

1939

# PERSONNEL DE LA FACULTÉ

|                       |                 |
|-----------------------|-----------------|
| Doyen honoraire ..... | M. L. HUGOUNENQ |
| Doyen .....           | M. J. LEPINE    |
| Assesseur .....       | M. A. MOREL     |

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM. LANNOIS, HUGOUNENQ, PIC, CONDAMIN, PAVIOT, NICOLAS, VILLARD,  
NOVE-JOSSERAND, TIXIER, COLLET, GAYET, CLUZET

## PROFESSEURS

|                                                           |                     |
|-----------------------------------------------------------|---------------------|
| Cliniques médicales .....                                 | MM. FROMENT<br>SAVY |
| Cliniques chirurgicales .....                             | PATEL<br>BÉRARD     |
| Clinique obstétricale et Accouchements.....               | VORON               |
| Clinique ophtalmologique .....                            | BONNET              |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....      | FAVRE               |
| Clinique neurologique et psychiatrique.....               | LÉPINE (J.)         |
| Clinique des maladies des enfants.....                    | MOURIQUAND          |
| Clinique des maladies des femmes .....                    | COTTE               |
| Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....                    | REBATTU             |
| Clinique des maladies des voies urinaires .....           | CIBERT              |
| Clinique chirurgicale infantile et orthopédie .....       | TAVERNIER           |
| Clinique et Prophylaxie de la Tuberculose.....            | COURMONT            |
| Clinique des Maladies infectieuses .....                  | J. CHALIER          |
| Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie .....   | PONTHUS             |
| Chimie biologique et médicale .....                       | FLORENCE            |
| Chimie organique et Toxicologie .....                     | MOREL               |
| Matière médicale et Botanique.....                        | MANCEAU             |
| Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....         | GUIART              |
| Anatomie .....                                            | LATARJET            |
| Histologie .....                                          | POLICARD            |
| Physiologie .....                                         | HERMANN             |
| Pathologie interne .....                                  | CORDIER             |
| Pathologie et Thérapeutiques générales.....               | CADE                |
| Anatomie pathologique .....                               | J.-F. MARTIN        |
| Chirurgie opératoire .....                                | SANTY               |
| Médecine expérimentale et comparée et bactériologie ..... | ARLOING (F.)        |
| Médecine légale .....                                     | Étienne MARTIN      |
| Hygiène.....                                              | ROCHAIX             |
| Pharmacie et Pharmacologie .....                          | LEULIER             |
| Hydrologie thérapeutique et climatologie .....            | PIERY               |

## PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

|                                                        |                   |
|--------------------------------------------------------|-------------------|
| Chargé d'un cours d'anatomie Médico-Chirurgicale ..... | MM. THÉVENOT Léon |
| Chargé d'un cours d'embryologie .....                  | NOEL              |

## CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

|                                                     |                   |
|-----------------------------------------------------|-------------------|
| Anatomie topographique.....                         | MM. THÉVENOT Léon |
| Puériculture et hygiène de la première enfance..... | RHENTER           |
| Chirurgie expérimentale .....                       | TAVERNIER         |
| Applications du radium.....                         | NOGIER            |
| Stomatologie .....                                  | TELLIER           |

## AGRÉGÉS

|           |             |              |          |
|-----------|-------------|--------------|----------|
| MM.       | MM.         | MM.          | MM.      |
| GABRIELLE | GUILLEMINET | DE ROUGEMONT | MORIN    |
| DECHAUME  | MORENAS     | P. RAVAUULT  | BERTRAND |
| BERNHEIM  | REVOL       | PIGEAUD      | CLAVEL   |
| POLLOSSON | ENSELME     | CROIZAT      | LEVRAT   |
| CHAMBON   | SEDALLIAN   | DELORE       |          |
| EPARVIER  | CREYSSSEL   | JOSSERAND    |          |

## EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. SAVY, *président* ; GATÉ, *assesseur* ;  
DECHAUME et LEVRAT, *agréés*.



La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE CEUX DES MIENS

QUI NE SONT PLUS,

QUI M'ONT AIMÉ, QUE J'AI AIMÉS.

MON PÈRE

*Je lui dois ce que je suis.*

*Je voudrais être tel qu'il fut.*

MES GRANDS-PARENTS

A MA GRAND'MÈRE

A MA MÈRE

*Faible témoignage de ma profonde affection et de mon infinie reconnaissance.*

MEIS ET AMICIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR SAVY

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE A LA FACULTÉ

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

*Il nous fait aujourd'hui le grand honneur de présider notre jury de thèse. Pendant cinq ans nous avons pu suivre l'enseignement de ce Maître. Nous lui devons le meilleur de notre formation médicale. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde gratitude et de notre reconnaissance.*

A NOS JUGES

*Hommages respectueux.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR VACHON  
CHEF DE CLINIQUE MÉDICALE A LA FACULTÉ

*Nous lui devons le sujet de cette thèse. Au cours de son élaboration il a bien voulu nous guider de ses conseils. Nous le remercions très sincèrement et nous le prions de croire à toute notre reconnaissance pour l'intérêt qu'il nous a, en toute occasion, témoigné.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR D. VINCENT  
PROFESSEUR AGRÉGÉ

*Il a toujours été accueillant pour nous. Il nous a présenté au Laboratoire de Chimie de la Faculté. Il nous a conseillé et guidé dans nos dosages chaque fois que nous pouvions en avoir besoin. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de tous nos remerciements.*

A NOS CHEFS

A NOS MAITRES  
DE L'ÉCOLE ANNEXE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE  
ET  
DE L'HOPITAL MARITIME DE ROCHEFORT

A NOS MAITRES DES HOPITAUX  
MILITAIRES ET CIVILS

A NOS MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE  
DE LYON



## Avant-Propos

---

*Avant d'aborder l'exposé de notre travail, notre premier devoir est d'exprimer nos remerciements à Monsieur le Professeur G. FLORENCE, qui a bien voulu mettre à notre disposition le photomètre de Vernes, Bricq et Yvon dont il dispose et nous autoriser à travailler au Laboratoire de Chimie de la Faculté de Médecine.*

*Nous ne voudrions pas oublier non plus ceux que nous devons au Docteur Michel de Visscher de Bruxelles dont le travail à la Clinique Médicale de Monsieur le Professeur Savy aida vivement nos premières recherches dans la voie de l'histaminothérapie.*

*Que le Docteur Simon qui, en tant que pharmacien, voulut bien se charger de faire tous nos dosages d'acide chlorhydrique soit aussi remercié pour l'aide précieuse qu'il nous apporta ainsi.*

*Qu'il nous soit enfin permis de remercier nos cousins et imprimeurs pour le soin qu'ils ont bien voulu apporter à la présentation de notre travail.*

---



## Introduction : Historique

---

Nombreuses sont les thérapeutiques nouvelles qui ont été préconisées ces dernières années dans le traitement de l'ulcère gastro-duodéal.

Nous avons vu paraître successivement la protéinothérapie, l'insulinothérapie, les traitements par les extraits parathyroïdiens, les extraits de lobe postérieur d'hypophyse, les extraits de muqueuse gastrique, la vaccinothérapie.

En 1933, Weiss et Aron, en même temps qu'ils émettaient une nouvelle théorie pathogénique de la maladie, proposaient la thérapeutique par l'histidine. Celle-ci est l'ancêtre de l'histaminothérapie, qui nous a intéressée particulièrement et qui va faire le sujet de ce travail.

Pour faire le point de la question, une brève étude historique s'impose d'abord.

Nous dirons donc, rapidement, les recherches et les essais cliniques qui ont conduit successivement vers ces deux traitements.

Les conclusions de Weiss et Aron avaient pour point de départ les expériences de Mann et Williamson qu'ils reprirent alors.

Les deux auteurs américains dérivèrent chez le chien les sucs duodéal, biliaire et pancréatique de leur cours normal.

Par ce procédé, ils auraient obtenu, en 1919, des ulcères jéjunaux chez 88 % de leurs animaux. L'ulcération était suivie de déclin de l'état général, cachexie et mort en quelques semaines de péritonite après perforation.

En 1931, Aron, qui reprend ces expériences, obtient les mêmes résultats et Weiss croit pouvoir soutenir un moment la théorie de la régurgitation duodénale de Boldyreff. Mais rapidement il l'abandonne et tous deux proposent celle de la carence en acides aminés.

L'absence des sucs pancréatique, duodéal et biliaire empêcherait la désintégration des albumines jusqu'au stade aminé. Le P. H. intestinal deviendrait acide et la flore qui aurait pu suppléer les ferments diastasiques serait par là détruite.

Or, parmi les acides aminés, certains sont indispensables à l'organisme qui, par ailleurs, est impuissant à assurer leur synthèse. Tel est le cas du tryptophane et de l'histidine. Ne doit-on pas les considérer comme les facteurs essentiels de la résistance antipeptique de la muqueuse digestive. D'autant plus qu'aucun ulcère ne se forme, chez les chiens qui reçoivent des injections quotidiennes de 4 centigrammes d'histidine.

Et Weiss et Aron concluaient : « L'histidine est à la base de l'immunité naturelle de la muqueuse gastrique contre l'auto-digestion ». Puis, transportant cette notion dans le domaine de la clinique, ils traitaient plusieurs malades avec succès. Dès les premières injections, les douleurs ulcéreuses s'atténuaient ou disparaissaient.

Parallèlement du reste, J. Lenormand avait essayé la même thérapeutique. Il s'inspirait d'autres données. L'analogie des succès obtenus avec les différents extraits glandulaires utilisés jusqu'alors dans l'ulcère, l'avait frappé. Sachant que ces produits contiennent tous des acides aminés, que les protéines introduites par voie parentérale sont transformées en acides aminés, il aurait vu là le principe commun, susceptible d'expliquer l'identité des résultats.

Les théories et les expériences de Weiss et Aron furent l'objet de vives critiques. Nous n'y reviendrons pas. Il n'en restait pas moins des résultats cliniques indiscutables (sédation de la douleur à la quatrième, cinquième piqûre en particulier), aussi bien ceux constatés par les auteurs strasbourgeois que ceux obtenus par J. Lenormand.

C'est alors qu'en 1935, Israël et Jacob, au cours d'essais cliniques, constatent chez une de leurs malades « un malaise avec état lipothymique et nausées, chute notable de la tension artérielle, leucopénie et inversion plus ou moins marquée de la formule leucocytaire » après chaque piqûre d'histidine du commerce. En un mot, chaque fois il y avait choc léger.

Il était « malaisé de comprendre pourquoi un acide aminé pur et qui devait être directement assimilable créait cet état ».

La constatation d'une cuti-réaction de type histaminique obtenue avec le produit en question vient les aiguiller dans leurs recherches. Schwartz démontre

alors, à l'aide de sa méthode à la permutite, que chaque ampoule de 4 centigrammes d'histidine du commerce contient 0,01 à 0,02 milligramme d'histamine.

Reprenant la technique de Mann et Williamson, Jacob protège le chien avec des injections d'histamine, comme Weiss et Aron l'avaient fait avec des piqûres d'histidine du commerce. Ce même produit utilisé chimiquement pur échoue. Le fait était assez curieux. On sait la possibilité que l'on a d'obtenir des ulcères expérimentaux par l'injection de hautes doses d'histamine.

Cependant, Israël et Jacob transportent eux aussi et avec succès, le résultat de leurs expériences dans le domaine de la thérapeutique clinique : l'histaminothérapie dans l'ulcère était née.

Du reste, à Paris, Lambling avait, de son côté, inauguré la même thérapeutique. Son attention avait été attirée par les succès de l'histamine, comme désensibilisant, dans de nombreux états allergiques. « En rapprochant, écrit-il, du rôle que l'acidité chlorhydrique ne peut pas ne pas jouer dans les ulcères digestifs de l'action de l'histamine sur la sécrétion gastrique, on est amené à envisager, en une vue peut-être bien hypothétique et simpliste, l'usage de l'histamine à des doses minimales à titre d'agent désensibilisant, et peut-être de facteur hypo-acidifiant de la sécrétion gastrique ». De même, ajoute-t-il par ailleurs, que Lenormand avait envisagé certains acides aminés et en particulier l'histidine, comme « les facteurs réels de l'action de la peptone

dans les ulcères, de même pouvait-on supposer que ces derniers agissaient également par leur produit de désintégration : l'histamine ».

Et cette deuxième proposition de Lambling n'est pas pour nous étonner. On sait depuis longtemps que les extraits d'organes sont hypotensifs, même après l'injection d'atropine. Or, nous verrons que l'histamine produit, à certaines doses, une baisse de la tension des plus nette. Du reste ultérieurement, l'histamine a été reconnue dans tous ces extraits, et on l'a mise en évidence un peu partout dans l'organisme en utilisant soit son action sur la pression sanguine du chat éthérisé, soit la réaction de l'anse intestinale isolée.

Quoi qu'il en soit, Lambling obtint, avec une technique thérapeutique du reste différente, des résultats analogues à ceux d'Israël et Jacob.

A la suite de ces premiers travaux, il nous faut citer ceux de Moutier, de Braun à Nancy, de Dubarry et Frapin à Bordeaux, de Brudi à Strasbourg, etc...

Lorsqu'à notre tour, sur les conseils du Docteur Vachon, nous avons entrepris ce travail, notre attention a été attirée par un point particulier et qui jusqu'alors, à notre connaissance, n'avait fait l'objet d'aucune étude : l'influence que peut avoir l'histamine à petites doses sur la sécrétion du mucus gastrique.

Lorsque l'on sait l'énorme développement des glandes à mucus dans l'estomac, lorsque l'on connaît le rôle physiologique que lui attribuait Claude Bernard, le rôle que Leriche prête aux troubles de sa

sécrétion ou de son excrétion dans la pathogénie de l'ulcère, c'est une question à laquelle il semble indispensable de s'intéresser. Sans négliger les autres constatations que nos essais cliniques nous ont permis de faire, nous y insisterons donc particulièrement.

Nous allons de suite faire le point de nos connaissances physiologiques à ce sujet. Nous indiquerons en même temps la technique que nous avons suivie dans nos analyses. Nous rappellerons ensuite quelques notions indispensables sur l'histamine et le peu de choses que l'on sait de son action sur la sécrétion mucigène.

Nous apporterons nos observations. Pour la moitié d'entre nos malades, soit 9 cas, nous avons pu faire des dosages de mucus dans le suc gastrique avant et après traitement.

Nous analyserons ensuite nos résultats cliniques et expérimentaux. Puis, avant de conclure, nous essaierons d'établir des relations de cause à effet entre eux d'une part, le traitement et les propriétés pharmacodynamiques de l'histamine d'autre part.

---

## CHAPITRE PREMIER

---

# Notions sur le Mucus Gastrique

---

### IMPORTANCE DE SA SÉCRÉTION SON RÔLE PHYSIOLOGIQUE

Qu'il nous suffise de produire un chiffre. Il donne toute sa valeur à ce que nous disions à l'instant. D'après Policard, il y aurait 13.000.000 de cellules à mucus dans l'estomac.

Tous les auteurs qui se sont intéressés à la question ont été frappés par ce fait. Tous y ont vu l'indice d'un rôle physiologique important.

Mais l'unanimité cesse lorsque l'on veut préciser ce rôle.

Pour Claude Bernard, Schiff et T. Hardley, de même que pour Kaufmann, Klug, Zweig et Reyer, le mucus forme un emplâtre empêchant, par sa viscosité et ses qualités physiques, l'auto-digestion de l'estomac.

Plus tard, Matthes, ayant montré qu'au même taux d'acidité, un mélange artificiel d'acide chlorhydrique-pepsine est plus caustique qu'un suc gastrique normal, attribua à la présence du mucus la moindre efficacité de ce dernier.

A la même époque, vers 1906, Danilewsky, Frenzel, Weinland, Hensel, Blum et Fuld, Katzenstein conclurent de leurs recherches à la présence dans le mucus stomacal d'un véritable anti-ferment qui reçut d'eux le nom « d'antipepsine » (notion qui n'est plus guère admise aujourd'hui en physiologie).

A l'heure actuelle, Leriche reprend et soutient la théorie de l'emplâtre tapissant la muqueuse gastrique et partant de là, il fait jouer au mucus un rôle important dans la pathogénie de l'ulcère. Nous reviendrons sur ce dernier sujet plus tard, nous bornant à l'indiquer maintenant.

Monceaux, à qui nous devons une excellente étude de la question, nous paraît réaliser une sorte de synthèse lorsqu'il attribue au mucus gastrique un triple rôle :

*a)* Rôle de protection mécanique : « par son état physique visqueux et élastique, la mucine atténue les chocs des particules alimentaires ».

*b)* Rôle de protection biologique, dû à son indigestibilité et peut-être à cette propriété de fixer les ferments, que certains lui attribuent.

*c)* Rôle de protection chimique : Le mucus aurait d'une part un pouvoir anti-acide, d'autre part fixerait les alcalins.

Quoi qu'il en soit, si le mécanisme d'action du mucus n'est pas le même pour tout le monde, tous les auteurs semblent d'accord pour admettre son rôle protecteur, et c'est l'essentiel pour nous.

## LE MÉCANISME PHYSIOLOGIQUE DE LA SÉCRÉTION DU MUCUS

Si le rôle physiologique du mucus est bien mal connu, le mécanisme de sa sécrétion l'est encore moins. Les traités de physiologie auxquels nous nous sommes reportés en disent peu de chose. Nous savons que cette sécrétion est abondante et continue, que le produit « jamais stocké n'arrive pas à faire ces bouchons muqueux que l'on voit dans les cellules caliciformes de l'intestin » (Fontaine). Mais le mécanisme intime, les influences qui président à sa formation, sont assez mystérieuses.

Pewsner avait admis que la sécrétion du mucus est le résultat d'un phénomène local.

Leriche (*Presse Méd.* du 27 avril 1932) émet l'hypothèse que « l'excrétion est fonction de l'hyperhémie » et cela lui « paraît presque démontré ». Il semble que tout en admettant que le système nerveux joue un rôle, il ne considère pas son action comme directe.

Lœper, expérimentant chez le chien, fait disparaître toute trace de mucus sur la paroi gastrique par excitation du pneumogastrique. Il accumule au contraire une couche plus épaisse que normalement à la surface de la muqueuse par la section de ce nerf.

Ces résultats sont en contradiction avec ceux de Babkin d'un côté et avec ceux de Necheles et Cogne d'un autre.

Si maintenant nous cherchons quelle influence on reconnaît aux différents produits chimiques susceptibles d'agir sur cette sécrétion, que voyons-nous ? Lœper a constaté, en utilisant la technique de dosage de Leriche et Fontaine sur du liquide gastrique obtenu par tubage après repas d'épreuve de Béchamp et Binet, les résultats suivants :

L'atropine à la dose de 1 milligramme donnerait une augmentation parallèle de la leucopédèse et du mucus.

Après ingestion de 40 gouttes de génésérine, il y aurait un fort abaissement du taux de la leucopédèse et du mucus, tandis qu'après une injection intraveineuse d'acétylcholine le taux du mucus s'accroît et celui de la leucopédèse s'abaisse.

Toutes ces substances agiraient par l'intermédiaire de leur action neurotrope.

Quant aux autres médicaments tels que  $\text{CO}^3\text{NaH}$  et même la mucine administrée directement, il ne semble pas que leur introduction dans l'organisme, toujours d'après Lœper, entraîne une grosse modification dans le taux du mucus.

Mais certains produits tels les émulsions d'essence de moutarde, ou d'essence de girofle, les solutions de nitrate d'argent, l'eau saturée d'éther, l'alcool ou des agents physiques comme la chaleur la provoqueraient.

Quant à l'action de l'histamine sur la sécrétion mucigène, elle est encore bien incomplètement élucidée. La plupart des travaux que nous

connaissions à ce sujet ont été faits en utilisant des doses dix fois plus fortes, au moins, que les nôtres. Nous les rappellerons lorsque nous étudierons la propriété excito-sécrétoire de ce produit.

## LE MUCUS GASTRIQUE EN CLINIQUE

### a) Méthodes d'appréciation

Nous venons de faire état de dosages de mucus dans le suc gastrique. Si dans l'expérimentation nous pouvons faire des examens directs, c'est par contre le seul moyen que nous ayons en clinique d'apprécier la sécrétion mucigène et ses modifications. C'est celui que nous avons employé.

Plusieurs techniques peuvent être utilisées.

Citons celle de MM. Chambon, Mallet-Guy et Van der Linden basée sur la mesure du pouvoir réducteur de la mucine (glyco-protéide) après hydrolyse ; celle de Dienst où le dosage se fait par détermination d'azote par la méthode de Kjeldahl, etc. Mais il s'agit là de procédés relativement longs et délicats, difficilement applicables à la pratique courante. Aussi leur avons-nous préféré celui de D. Vincent.

Le suc gastrique est obtenu par la « dégustation d'épreuve » de Ch. Garin et D. Bernay qui permet de l'avoir pur, dépourvu de débris alimentaires

qui fausseraient, ici, le dosage et le rendraient même impossible.

Sur ce liquide on utilise « une réaction simple, pratique, basée sur la propriété qu'a la mucine de précipiter de ses solutions neutres ou faiblement alcalines, par addition d'acide acétique et de n'être pas soluble dans un excès de ce réactif.

Lorsqu'on opère de façon à avoir un taux assez faible de mucine (moins de 1 ‰ ou mieux de 0,50 ‰), il se fait un trouble stable dont l'intensité peut être évaluée et rend compte assez exactement de la teneur en mucine du suc étudié ».

Pour apprécier cette intensité, on se sert du photomètre de Vernes, Bricq et Yvon. On fait deux lectures photométriques : La première sur le liquide gastrique lui-même convenablement dilué (la mucine qui, insoluble dans HCl, pouvait s'y trouver sous forme de flocons, a été dissoute par addition de quelques gouttes sans grand excès de lessive de soude et agitation). La deuxième sur le même liquide cinq minutes après l'addition d'un peu d'acide acétique.

« Le chiffre indiquant la différence trouvée (multiplié par le taux de dilution) qu'on peut appeler *indice d'opacification acétique* donne, par lecture sur une courbe expérimentale faite à partir de solutions connues de mucine gastrique, la teneur pour mille en mucine du suc analysé. »

L'erreur ne dépasserait pas 5 %.

Les résultats que l'on peut obtenir ainsi et les conclusions que l'on peut en tirer sont, à quelques

détails près, fort parallèles à ceux fournis par les autres méthodes. Aussi, pour préciser ce que l'on sait des variations du mucus gastrique en clinique, sont-ce les chiffres de MM. Garin, Bernay, Vincent que nous allons donner. Cela permettra au lecteur d'avoir une base pour apprécier par lui-même nos résultats, dès la lecture de nos observations.

### b) Les Résultats

a) Chez le sujet normal « le chiffre moyen qui correspond au dosage effectué sur la totalité du suc excrété pendant une heure varie entre 0,44 et 1,05 ‰ ».

Le liquide retiré au début ne doit cependant pas rentrer en ligne de compte car il contient une grosse part de mucine salivaire déglutie à jeun.

Le rapport  $\frac{\text{Mucine maxima}}{\text{HCl maximum}}$  varie de 0,61 à 1,20.

Ce rapport a un gros intérêt, car il symbolise parfaitement les relations qui unissent les deux sécrétions.

b) Chez les porteurs d'ulcère, aussi bien gastrique que duodénal, il semble exister une diminution de la sécrétion du mucus. Son taux moyen est généralement inférieur à 0,40 ‰ et ne dépasse pratiquement jamais 0,85 ‰. Il existe cependant chez

eux des quantités appréciables de mucine. Le rapport  $\frac{\text{Mucine maxima}}{\text{HCl maximum}}$  ne dépasse habituellement pas l'unité et reste fréquemment inférieur à 0,50.

*c)* Dans les gastrites sans ulcère, les résultats sont analogues (sauf dans la gastrite éthylique. Nous en reparlerons).

*d)* Dans le néoplasme gastrique, le taux de mucus est au contraire, en général, très élevé.

---

## CHAPITRE II

---

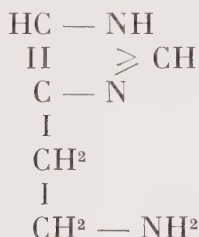
### Notions sur l'Histamine

---

#### FORMULE ET CONSTITUTION CHIMIQUE

L'Histamine ou  $\beta$  imidazol-éthyl-amine, base aminée de toxicité redoutable, fut découverte en 1909 par Barger et Dale dans l'Ergot de seigle.

Elle a pour formule :



Elle fait partie du groupe des imidazols, groupe de corps très nombreux qui renferment dans leur formule le noyau imidazol ou glyoxaline qui constitue un élément indispensable de la matière vivante.

Il nous faut rappeler ici que l'histidine, ou acide  $\beta$  imidazol- $\alpha$ -aminopropionique, est un autre imidazol naturel. On l'obtient constamment par hydrolyse des protéines, et l'histamine n'en diffère que

par l'absence d'un groupement  $\text{— CO-O —}$  On utilise l'histamine surtout sous forme de sels : phosphate et particulièrement dichlorhydrate, insoluble à chaud dans le chloroforme.

## PROPRIÉTÉS PHYSIQUES

L'histamine se présente sous la forme de plaques incolores, déliquescentes à la température ordinaire, fondant à  $83^{\circ}$ , solubles dans l'eau, l'alcool, le chloroforme, insolubles dans l'éther.

La solution aqueuse qui a une réaction alcaline se conserve mal. Elle constitue d'une part un excellent milieu de culture pour certaines bactéries et elle est difficilement stérilisable d'autre part, car le chauffage trop intense ou prolongé la décompose.

## OBTENTION

L'histamine naît simplement, presque fatalement, dans certaines conditions favorables d'une décarboxylation de l'histidine. C'est ce fait qui explique sa présence constante dans les ampoules d'histidine du commerce.

En dehors de l'intimité des tissus animaux où elle peut avoir lieu, cette décarboxylation se fait sous l'action de micro-organismes et en particulier de bactéries. Quoique la présence d'histamine dans

l'ergot de seigle laisse penser à l'action possible de certains champignons.

*In vitro*, la décarboxylation bactérienne fut réalisée pour la première fois en 1910 par Ackerman : il ensemençait avec les produits de putréfaction d'un pancréas, une solution aqueuse au 1/100 de chlorhydrate d'histidine. Mais c'est A. Berthelot et D. Bertrand qui, dès 1911, isolèrent à l'aide de milieux synthétiques des germes attaquant spécialement l'histidine. Tel le « *Bacillus aminophylus* ». Ils purent ainsi obtenir l'histamine sans impuretés. Cette décarboxylation réclame pour se faire un milieu nettement acide.

La synthèse de l'histamine fut réalisée pour la première fois par Windaus et Vogt.

## MÉTABOLISME

Dale et ses collaborateurs ont montré que l'histamine à très faible dose est fort répandue dans les tissus des mammifères. Elle fait partie du groupe de substances que Popielski, au cours de ses travaux sur la peptone et certains extraits d'organes, a mis en évidence sous le nom de vaso-dilatine, groupe qu'il avait trouvé en grande abondance dans les extraits de muqueuses digestives.

Nous avons déjà rappelé ces faits à propos des déductions qui amenèrent Lambling à l'histaminothérapie.

D'où provient-elle donc ? Quel rôle joue-t-elle ?

Elle apparaîtrait comme produit intermédiaire du métabolisme normal des acides aminés après décarboxylation de l'histidine dans les tissus des animaux supérieurs. (Best, Dale, Dudley et Thorpe.)

Elle pourrait avoir une origine exogène : décarboxylation des produits intestinaux.

Enfin elle naîtrait (sous l'influence d'irritations thermiques, mécaniques, de l'exposition aux rayons solaires, etc.) au niveau de la peau (ou de certains organes) des fibres nerveuses histaminergiques sur lesquelles nous croyons devoir dire un mot.

« A la suite des travaux de Bayliss, de Dale, de Lœvy, on admet une conception neuro-humorale du fonctionnement du système nerveux neuro-végétatif.

*a)* Le vague agirait par l'intermédiaire d'une substance cholinique, inhibée par l'atropine. Ce serait le système cholinergique.

*b)* Le sympathique représenterait le système inverse : adrénergique, inhibé par le tartrate d'ergotamine.

*c)* Un troisième système représenté par les fibres sensitives donnerait lieu, indépendamment de l'influx centripète classique, à un influx centrifuge dit « antidromique » dont l'effet vaso-dilatateur, déjà vu par Stricker, serait dû à la production d'histamine au niveau des terminaisons nerveuses sensitives. » (Jacquelin.)

Cette libération terminale d'histamine à titre de

« transmetteur chimique » des incitations nerveuses semble bien démontrée.

Certaines fibres sont ainsi histaminergiques comme il en est d'adrénergiques. Il existe une affinité élective dans les deux sens entre la fibre nerveuse et la drogue.

« Les fibres histaminergiques reconnaissent comme excitant électif l'histamine qui par ailleurs reproduit par action directe la plupart de leurs effets, de même que l'adrénaline est le sympathico-mimétique parfait. » (Perrault.)

C'est à ce dernier système histaminergique qu'appartiendrait en outre la production périphérique des « reflexes d'axone » producteurs d'une vaso-dilatation locale sans intervention des voies sensibles longues.

Y en a-t-il dans les humeurs ?

D'après les dosages d'Ungar, mentionnés par Jacquelin, le sang circulant en contiendrait 45 gamma par litre. Cette quantité serait susceptible d'augmenter dans des proportions considérables dans certains cas pathologiques tels que l'asthme et de nombreux états allergiques. Nous verrons plus tard que ce chiffre infime, mais cependant énorme par rapport aux quantités qu'il introduit, est un des éléments qui empêchent Lambling d'admettre que le produit aille agir focalement après transport par voie sanguine.

Il faut du reste, avec Tarras-Wahlberg, Aurep, Barsoum, distinguer l'histamine liée au plasma et l'histamine liée aux globules. La première serait seule

susceptible d'après ces auteurs de jouer un rôle physiologique actif. L'autre devrait être considérée comme inactive.

A l'état normal, l'histamine est très rapidement détruite dans l'organisme par une enzyme spéciale « l'histaminase » découverte par Best et Mc Henry. Cette destruction aurait lieu surtout dans le poumon et au niveau du rein.

Le rôle du foie est des plus discuté ; nié par les uns, il semble important aux autres. C'est ainsi que pour Dale et Saidlaw, c'est dans le foie que l'histamine se détruit, par le procédé de l'acétification. Ainsi naîtrait l'acide imidazol-acétique, produit imidazologique sans action pharmacodynamique perceptible.

## ACTION PHARMACODYNAMIQUE

Ces dernières années, l'action pharmaco-dynamique de l'histamine a été étudiée par de nombreux auteurs.

Pour bien l'apprécier, il faut tenir compte de trois facteurs :

1) La dose employée (et nous y insisterons en parlant de son action sur la sécrétion gastrique).

2) La voie d'introduction : c'est ainsi que par voie intraveineuse il suffit de 1 milligramme pour tuer le lapin, alors qu'on n'observe que des phénomènes de choc avec 15 milligrammes en sous-cutanée. Chez l'homme, les doses utilisables par cette même voie sont réduites, alors que *per os* avec 200 milli-

grammes on n'a même pas d'hypersécrétion gastrique (Natanson).

3) L'animal d'expérience : Barsoum et Gaddum ont montré que plus le taux normal de l'histamine circulante est réduit chez un animal, plus celui-ci est sensible à l'action du produit. L'homme est un des plus sensibles.

En tenant compte de ces données, nous allons étudier d'abord l'effet général et l'effet local des injections ; puis, analysant les phénomènes d'un peu plus près, nous essaierons de discerner les propriétés biologiques essentielles de la drogue.

*L'action générale chez l'homme* peut être mise en évidence au maximum, soit avec de fortes doses sous-cutanées, soit avec de faibles doses en intraveineuses.

On a alors le « *Shock histaminique* » caractérisé par une chute tensionnelle, de la tachycardie, de la rougeur et de la chaleur des téguments (surtout au niveau de la face), des céphalées, des vertiges, des crampes, des nausées, des vomissements, une expectoration muqueuse très riche en leucocytes, une hypersécrétion lacrymale, une dyspnée inspiratoire avec pause pouvant aller jusqu'à la perte de connaissance. Bref un tableau clinique qui rappelle exactement celui du *schock anaphylactique*.

Des doses moindres ne produisent que des effets de l'ordre de ceux que nous signalerons plus loin : rougeur de la face, céphalées légères.

C'est par des injections intradermiques de 1/10 de centimètre cube d'une solution au 1/1.000 ou même

d'une solution au 1/10.000 que l'on met le mieux en évidence *l'action locale* de l'histamine. On a alors ce qu'on appelle « *la triade réactionnelle de Lewis* » :

1) Rougeur et chaleur locale de la peau, dix à vingt secondes après la piqûre.

2) Plaque d'œdème plus ou moins saillante et plus ou moins étendue au bout de trois minutes.

3) Réaction érythémateuse, dite réflexe : aréole rouge de 3 à 7 centimètres de diamètre, à limites irrégulières entourant la plaque d'œdème. L'ensemble s'accompagne d'une sensation accusée de démangeaison et dure de 10 à 15 minutes. En somme, on a le tableau d'un élément urticarien.

Si maintenant nous étudions les phénomènes d'un peu plus près, nous voyons que l'on peut reconnaître à l'histamine cinq sortes d'effets :

a) *Une action sur la circulation* caractérisée par :

1) D'abord et avant tout *une énorme dilatation de tous les capillaires* profonds et superficiels. Ce qui explique la rougeur et la chaleur des téguments, les céphalées, etc. que nous avons signalées tout à l'heure.

Rich a montré, et cela nous intéresse tout particulièrement, par des expériences sur le chat, que cette vaso-dilatation était particulièrement importante au niveau du tractus digestif. Elle y persiste pendant une heure et plus. D'une façon générale, elle semble indépendante du système nerveux.

Elle peut être si intense avec certaines doses que

« le cœur finit par battre sans utilité et le collapsus se produit » (Zunz rapporté par Perrault).

La chute tensionnelle qui accompagne le choc histaminique peut également s'expliquer par cette vaso-dilatation. Elle est plus marquée, mais moins durable chez les hypertendus que chez les sujets normaux.

2) Une tachycardie et une vaso-constriction veineuse.

3) Une augmentation de la perméabilité pariétale des capillaires. Ce phénomène, qui se produit même dans un territoire anémié par l'adrénaline, peut expliquer l'œdème local de la réaction de Lewis.

b) *Une action sur les muscles lisses :*

L'histamine régulariserait en quelque sorte leurs contractions. Elle aurait à la fois une action antispasmodique et une action constrictive sur les muscles bronchiques, ceux de l'intestin et ceux de l'utérus. Mais selon certains elle peut faire entrer ces muscles en contracture. Nous verrons les arguments que Jacob et Lambling, chacun de leur côté, tirent de ces faits pour soutenir le mécanisme qu'ils admettent, de l'action de l'histamine sur l'ulcère.

c) *Une action sur les sécrétions glandulaires.*

Elle ne semble pas avoir d'effet sur les sécrétions mammaire et sudorale, mais nous avons déjà vu qu'elle provoque une hypersécrétion lacrymale et bronchique. Les glandes salivaires de leur côté se congestionnent et entrent en suractivité ; cet effet,

augmenté par l'excitation préalable de la corde du tympan, n'est pourtant que temporaire et s'épuise lorsque l'on renouvelle les doses d'histamine.

L'étude de son influence *sur la sécrétion gastrique* a été surtout faite à l'époque où pratiquement le produit n'était cliniquement utilisé que comme méthode parallèle au repas d'épreuve. Il importe de remarquer que les doses, employées alors, étaient de 1 milligramme, c'est-à-dire infiniment supérieures à celles utilisées à l'heure actuelle en thérapeutique.

Dans ces conditions, nous dit Bouttier dans sa thèse inspirée par Carnot, l'injection sous-cutanée ou intra-musculaire nous donne « un suc gastrique clair, limpide, sans mucus, très peu albumineux, abondant ; l'acidité totale y est exprimée par un chiffre à peine supérieur à l'acidité chlorhydrique, dont le taux est nettement augmenté. La pepsine peut toujours y être caractérisée ». La sécrétion dure une heure trente à une heure quarante-cinq.

Après une période de latence, on aurait d'abord une hypersécrétion d'eau, sans doute par vasodilatation ; l'HCl n'apparaît qu'ensuite et sa sécrétion n'atteint son maximum qu'au moment où la sécrétion aqueuse commence déjà à diminuer ; il y a aussi hypersécrétion peptique, mais elle est moins accentuée.

D'après Levent, l'acétylcholine et l'ergotamine semblent les antagonistes gastriques de l'histamine. L'adrénaline à la dose de 0,5 milligramme n'entrave nullement la réponse de l'estomac.

Tous ces faits devront être présents à l'esprit,

lorsque nous analyserons les effets de l'histaminothérapie à petites doses.

Mais par quel mécanisme agit le produit ?

Pour Bouttier, « il est bien vraisemblable que l'action excito-sécrétoire s'exerce par l'intermédiaire de l'innervation. L'indépendance relative entre cette sécrétion et les effets vaso-moteurs de l'histamine, sa persistance malgré l'injection d'adrénaline qui entrave les modifications vasculaires, malgré l'atropinisation qui inhibe le X, semblent bien indiquer qu'elle agit en outre directement sur la muqueuse gastrique ».

C'est du reste l'opinion de Popielski et Koskowski.

A côté de ces notions, les auteurs que nous avons consultés nous apprennent peu de chose sur l'autre sécrétion gastrique (celle du mucus) dans ses rapports avec l'histamine. Nous avons déjà signalé le fait. Tout ce que nous dit Bouttier, c'est que le suc d'histamine est pauvre en mucus. Souvent abondant dans le liquide retiré à jeun, il diminuerait après l'injection, sa disparition coïncidant avec l'accroissement de l'acidité. Il y aurait « comme un balancement entre les deux sécrétions ». Mais nous n'avons pas trouvé de chiffres qui précisent ces faits, et d'autre part rappelons encore une fois ce que nous avons déjà dit au sujet des doses qui ont conduit à ces conclusions. Pour ce qui est du « balancement » signalé, il peut s'expliquer, croyons-nous, sans faire intervenir un antagonisme réel entre les deux sécrétions. On sait que la mucine est insoluble dans HCl ; il peut donc bien n'y avoir, après tout, qu'une

meilleure adhérence du mucus à la paroi gastrique. Du reste ce fait (que nous avons retrouvé nous-même en général dans nos dosages) n'est pas constant. Vincent, Garin, Bernay signalent, dans trois cas sur quatre de gastrite éthylique, une baisse concomitante de la chlorhydrie et du taux de mucine.

Telles étaient du moins les données que nous avions en entreprenant et en rédigeant ce travail, lorsque d'ultimes recherches bibliographiques nous ont appris que Boldyreff (*Acta Med. Scand.*, 1936, t. 89, p. 981) avait signalé que l'insuline peut provoquer cette sécrétion ainsi que l'histamine. Ce dernier point nous intéresse particulièrement puisque nous verrons que nos travaux personnels nous ont montré que tel était l'effet de l'histaminothérapie à petites doses.

Nous ne voulons pas terminer ce paragraphe sur les propriétés excito-sécrétoires de l'histamine sans rappeler qu'elle donnerait par ailleurs un suc intestinal plus abondant et plus actif, un suc pancréatique normal. La bile, abondante, est alors particulièrement alcaline.

d) *Une action anti-algique.*

Elle semble bien réelle. On sait que le produit a été employé *loco dolenti* par de nombreux auteurs, et avec succès, en injections intradermiques, dans certaines affections, telles que lombalgies, sciaticques, etc.

Aron, il est vrai, après l'analyse de nombreux travaux (tels ceux de Lemaire sur les intradermiques

de novocaïne, ceux de Jaricot sur celles d'eau distillée, ceux de Lenormand sur celles d'histidine) a pu conclure que l'injection intradermique de toute substance quelle qu'elle soit, *loco dolenti*, est douée d'une action anti-algique. Mais, pour Gajdos, tout traumatisme est suivi de production locale d'histamine. Il faut probablement faire intervenir dans ce fait les fibres sensitives histaminergiques dont nous avons déjà parlé.

Du reste, en dehors de toute injection, par simple ionisation, on obtient les mêmes résultats anti-algiques.

Le produit a-t-il une action directe ? Agit-il par l'intermédiaire de la vaso-dilatation qu'il provoque ? (On sait qu'on rend les fibres histaminergiques responsables des « reflexes d'axones » producteurs d'une dilatation locale.) Nous ne voulons nous lancer dans aucune hypothèse. Mais les résultats obtenus en Allemagne par Deutch, en France par Mme Gajdos, puis par de nombreux cliniciens, semblent difficilement explicables en dehors d'une action anti-algique (directe ou indirecte) du produit.

Cette action sédative pourrait du reste s'exercer profondément. On sait qu'Hanse a obtenu d'excellents résultats dans des cas de douleurs abdominales, localisées au plexus solaire, par ionisation à l'histamine, que ces douleurs soient organiques ou qu'elles constituent un syndrome fonctionnel.

Ce fait est particulièrement important à noter pour nous.

e) *Une action sur la crase sanguine.*

Bien qu'elle ne nous intéresse pas particulièrement, nous croyons devoir la citer. Les modifications que l'on constate sont d'ailleurs celles que l'on note dans tout choc. Moretti, Berri, etc. ont signalé une leucopénie, avec éosinophilie et inversion de la formule leucocytaire ; Dzinich, des troubles de la coagulation. On n'a pas de renseignements sur les modifications de la réserve alcaline, du P. H., de la sédimentation des hématies, mais on sait que le taux de l'urée augmente ainsi que la réserve alcaline.

**ROLE PATHOGÉNIQUE PROBABLE  
ET UTILISATION EN THÉRAPEUTIQUE  
EN DEHORS DE L'ULCÈRE**

On a fait intervenir l'histamine dans la pathogénie de nombreuses affections et ce rôle qu'on lui a attribué, aussi bien que ses propriétés pharmacodynamiques, l'ont fait utiliser dans le traitement de nombreux cas.

Nous avons déjà vu qu'elle a été employée dans plusieurs syndromes douloureux articulaires et musculaires, nous n'y reviendrons pas.

L'analogie réelle qui existe, aussi bien entre les manifestations cliniques du choc histaminique et celles des différents autres, qu'entre les manifes-

tations vasculo-sanguines qui les accompagnent, ont fait incriminer le produit dans la création de nombreux états : choc au cours de la gangrène gazeuse (Zunz), choc post opératoire (Michalowski), choc au cours de péritonites, de pancréatites, etc. (Takébayashi), phénomènes de collapsus et d'hypotension au cours des typhoïdes graves (Løper, Lemaire, Mahoudeau, Lesure), etc. Des constatations sur les modifications de l'histaminémie au cours de ces différents états sont du reste venues appuyer les suppositions faites.

Mais, en raison des théories de Lambling, ce qui est le plus intéressant pour nous, c'est le rôle qu'elle jouerait dans les phénomènes allergiques (urticaire, œdème de Quincke, asthme, intolérance alimentaire, etc.), tel qu'il résulte des travaux de Storm, Van Leenwen, Zeutner, Tinel, Ungar, Zerling, Løper, Joltrain, Jacquelin, etc. Des tentatives de désensibilisation à l'aide d'injections d'histamine ont, du reste, donné d'excellents résultats. Et c'est ce qui a conduit, nous l'avons vu, Lambling vers l'histaminothérapie de l'ulcère, dont nous allons pouvoir maintenant reparler d'une façon plus directe.



## CHAPITRE III

---

### Technique thérapeutique

---

Il nous a paru intéressant de rapprocher de la manière dont nous conduisons notre traitement le plus habituellement, les techniques de thérapeutique histaminique dont d'autres ont pu se servir.

#### **1<sup>o</sup> LA MÉTHODE EMPLOYÉE PAR LAMBLING**

Nous avons déjà brièvement indiqué, dans notre introduction, le raisonnement qui a conduit Lambling au traitement de ses ulcéreux par l'histamine. Parti du principe que ce produit pouvait être considéré comme facteur de désensibilisation, il l'a employé à des doses infimes, à la Consultation de Médecine de l'Hôpital Necker.

Les « séries vaccinales » sont de 20 injections sous-cutanées de un centimètre cube de dilutions de bichlorhydrate d'histamine progressivement décroissantes. Elles commencent à un pour cent millions et gagnent par concentrations successives, chaque fois doubles de la précédente, le taux de 1 pour 100.000

qui lui, est renouvelé à 10 reprises. Les injections sont quotidiennes et plusieurs séries peuvent être faites sous condition de les espacer.

Les résultats obtenus par cette méthode et publiés par leur auteur semblent excellents. Dzinich, en Hongrie, emploie la même technique.

## **2<sup>o</sup> UNE MÉTHODE ANALOGUE QUE NOUS AVONS EMPLOYÉE DANS QUELQUES CAS**

C'est du reste d'une manière assez analogue que nous avons traité les malades qui font l'objet des observations 1, 2, 3, 4 et 7. Ils ont reçu une première série de dix piqûres sous-cutanées, faites tous les deux jours avec des doses progressivement croissantes allant de 0,01 gamma à 5 gamma (un gamma = un millième de milligramme). Puis, après quelques jours de repos, une deuxième série de 10 injections quotidiennes, avec des doses uniformes de 10 gamma (1/100 de milligramme).

## **3<sup>o</sup> NOTRE MÉTHODE HABITUELLE**

Pour nos autres malades, c'est-à-dire pour la majorité, nous nous sommes inspirés des données expérimentales et cliniques fournies par Jacob et Israël. Voici, alors, comment nous concevons le traitement.

Nous faisons chaque jour une injection de un centimètre cube d'histamine au dix millième (ce qui fait

donc 1/10 de milligramme). Nos injections ont été pratiquées aux environs de 10 heures le matin, bien qu'il ne nous semble pas que l'horaire ait une importance particulière. Nous les avons renouvelées pendant quinze jours de suite ; ce qui constituerait une série.

D'une façon générale, nous n'avons associé à notre traitement aucune autre thérapeutique. Quelques malades ont eu, cependant, soit des alcalins, soit du bismuth. L'un d'eux a eu pendant trois jours de la belladone. Il ne nous semble pas, malgré tout, que ces associations qui, répétons-le furent rares, puissent infirmer les résultats que nous attribuons à l'histamine. Du reste, la plupart du temps, il ne s'agissait que de la continuation d'un traitement antérieur, donc l'échec même, complet ou relatif, aurait motivé le recours à l'histamino-thérapie.

Mentionnons à ce propos que Jacob a signalé les excellents résultats qu'il aurait eus en adjoignant au traitement par l'histamine l'association médicamenteuse : Pantopon, papavérine, atrinal.

#### **4° LES RÉACTIONS NORMALES CONSÉCUTIVES AUX INJECTIONS**

Avec cette technique, les réactions observées sont minimales :

a) Localement on constate, autour du point d'injection, une petite plaque rouge, légèrement surélevée, de 6 à 8 centimètres de diamètre, légèr-

ment prurigineuse, pendant une demi-heure à une heure.

b) Les réactions générales sont à la fois fréquentes et bénignes.

Elles consistent la plupart du temps en rougeur de la face, accompagnée d'une sensation de chaleur, et persistant une demi-heure en moyenne.

Chez quelques-uns de nos malades, nous avons noté de la céphalée, et même un léger malaise atténué par le décubitus.

Chez un même sujet, les réactions sont toujours constantes à elles-mêmes. Il ne semble pas qu'elles diminuent ou qu'elles augmentent en allant de la première vers la dernière injection.

Nous n'avons jamais pris la tension de nos malades avant et après l'injection ; mais Frapin qui l'a fait lorsqu'il se traitait lui-même par l'histamine, a noté un abaissement inconstant de  $1/2$  à  $1$  degré de la maxima et de la minima (au Pachon). La tension était rétablie une heure environ après l'injection.

Toutes ces réactions sont donc bénignes et le traitement ne nécessite pas l'hospitalisation.

---

## CHAPITRE IV

---

### Observations

---

Disons de suite que nos observations sont groupées en deux séries. Les neuf premières ne comportent aucune analyse de mucus. C'est pour les neuf dernières que nous avons fait des recherches dans ce sens.

#### OBSERVATION 1

R... Pierre, 25 ans, né à Oran, monteur, entre dans le service du Professeur Savy le 22 septembre 1938, pour des douleurs épigastriques.

Il n'y a rien à signaler dans ses antécédents héréditaires et collatéraux. Personnellement il a eu le paludisme à l'âge de 8 ans.

*La maladie actuelle* semble remonter à 1933, époque à laquelle le malade aurait présenté un épisode douloureux d'une durée d'un mois, caractérisé par des douleurs de torsion, assez violentes, siégeant au creux épigastrique, survenant trois à quatre heures après les repas et durant jusqu'au repas suivant. Le bicarbonate calmait ces douleurs.

Les années suivantes, à chaque printemps, apparaît un épisode douloureux d'une dizaine de jours.

Il n'y a jamais eu d'hématémèse, de mœléna, de troubles du transit.

Depuis trois mois, des crises douloureuses analogues se sont répétées et depuis le 19 septembre, la douleur est presque continue, avec cependant des paroxysmes post-prandiaux tardifs. L'appétit est conservé ; il n'y a aucun dégoût spécifique. On note un amaigrissement de 6 kgs ; le malade pèse 49 kgs 500.

*A l'entrée :*

L'examen clinique montre un point douloureux électif de la région duodénale.

A la radioscopie, on constate un estomac hypertonique, très électivement douloureux à la pression et déformé ; cependant, pas d'image directe d'ulcus.

Les radiographies en série présentent un bulbe duodénal jamais bien injecté ; il n'y a pas d'image directe d'ulcère.

Tubage après dégustation d'épreuve :

HCl libre : 0,15 ‰      A. T. : 1,42 ‰

*Traitement :* Histamine ; pas d'autre médicament en dehors d'une application de glace sur la région douloureuse pendant les deux premiers jours ; pas de régime.

Du 29 septembre au 19 octobre, une injection tous les deux jours à dose croissante, allant de 0,01 gamma à 5 gamma.

Du 20 au 30 octobre, une injection quotidienne de 10 gamma.

Dès la quatrième piqûre, le malade est soulagé ; à la fin de la première série la sédation est pratiquement complète. Le malade pèse 52 kgs 500.

*Le 3 novembre*, à la fin du traitement, le poids est de 53 kgs 500.

L'examen radioscopique ne permet de déceler aucune modification. Le bulbe n'est plus cependant qu'à peine douloureux.

*Mais après une accalmie* d'un mois, les douleurs reprennent. Elles s'accompagnent alors de mœléna. Un nouvel examen radiologique est identique aux précédents. Le bismuth est essayé sans succès. On fait passer le malade en chirurgie.

*A l'intervention*, le 30 décembre 1938, on trouve un énorme ulcère du bord supérieur du duodénum. Il en occupe toute la première portion et adhère fortement au pancréas. Gastrectomie étendue. A l'examen de la pièce, on constate que l'ulcère est double ; on dirait qu'il s'agit des deux extrémités d'un ulcère dont la partie médiane serait cicatrisée.

Le 20 janvier 1939, le malade revient se montrer dans le service ; il va bien.

## OBSERVATION 2

B... Marcel, 34 ans, imprimeur, entre dans le service du Professeur Savy le 29 septembre 1938 pour des douleurs épigastriques.

Il n'y a rien à signaler dans ses antécédents.

L'affection actuelle a débuté il y a 7 ans. Elle a évolué depuis d'une façon typique avec des périodes

douloureuses de un mois au cours desquelles les douleurs sont quotidiennes, post-prandiales, tardives (environ 4 heures après les repas). Elles réveillent le malade la nuit. Les périodes d'accalmie qui duraient 6 mois au début se sont progressivement raccourcies : les deux dernières furent de 15 jours et incomplètes.

Les douleurs siégeant à l'épigastre s'irradient vers les omoplates. Elles sont calmées par les aliments et par les poudres alcalines.

Il n'y a jamais eu de vomissement, ni d'hématémèse, ni de mœléna.

Actuellement, le malade souffre depuis trois semaines.

*A l'entrée* : Poids : 69 kgs.

Tubage :

HCl libre : 1,39 ‰      A. T. : 2,34 ‰

A la radioscopie, on ne constate rien de bien net, à part la présence d'un peu de liquide d'hyper-sécrétion.

Des radiographies en série montrent une tache sur le bulbe, qui se retrouve après évacuation.

*Traitement* : Histamine, méthode des doses progressives. Commencé le 1<sup>er</sup> octobre, terminé le 31 octobre. Pas d'autre médication, pas de régime.

Les douleurs cessent vers la cinquième piquûre (9 octobre) et après une esquisse douloureuse le 13 octobre, l'accalmie est complète, malgré la nourriture abondante et les sorties du malade.

*Le 2 novembre* : Poids : 71 kgs.

Tubage :

HCl libre : 1,35 ‰      A. T. : 2,04 ‰

A la radioscopie, il n'y a plus de liquide d'hyper-sécrétion.

Sur les radiographies en série, on ne retrouve pas de tache résiduelle.

*Un mois après* : Le malade est revu ; il a repris son travail ; son état est toujours bon. On lui fait malgré tout une deuxième série de piqûres à titre de consolidation.

A noter qu'il présente, lors de ses injections, de petits phénomènes généraux qui durent une demi-heure environ : léger vertige l'obligeant à s'asseoir, rougeur du visage, brève céphalée frontale, pouls un peu rapide : 85 pulsations.

Donc, succès fonctionnel et radiologique.

### OBSERVATION 3

S... Augustin, 26 ans, manœuvre, né à Oran, entre dans le service du Professeur Savy le 28 septembre pour des douleurs épigastriques.

Il n'y a rien à signaler dans ses antécédents.

L'affection actuelle remonte à 6 ans et a évolué avec une périodicité nette : Périodes douloureuses de deux mois environ, alternant avec des périodes d'accalmie de trois semaines à un mois. Les douleurs surviennent en moyenne deux heures après les

repas et durent de deux à quatre heures, obligeant le malade à suspendre parfois son travail. Elles siègent à l'épigastre et s'irradient dans le dos.

Il n'y a jamais eu de vomissement, d'hématémèse, de mœléna.

La période douloureuse actuelle a débuté il y a deux semaines et les douleurs qui étaient autrefois calmées par le bismuth et les alcalins ne le sont plus. C'est ce qui a décidé le malade à venir consulter.

*A l'entrée* : Poids : 47 kgs 500.

La radioscopie révèle un bulbe douloureux à la pression, avec une tache étoilée.

Sur les radiographies en série, on distingue une tache résiduelle nette au niveau du bulbe.

Tubage :

HCl libre : traces                      A. T. : 0,73 ‰

*Traitement* : Histamine, méthode des doses progressives. Commencé le 5 octobre, terminé le 2 novembre. Pas d'autre médication, pas de régime.

L'amélioration est très nette dès la troisième piqûre ; elle est totale à la dixième. L'appétit qui était capricieux s'est amélioré.

*Le 3 novembre* : Poids : 48 kgs 800.

Tubage : HCl libre : 1,38 ‰.      A. T. : 3,61 ‰.

Il n'y a eu aucun changement appréciable au point de vue radiographie et radioscopie.

#### OBSERVATION 4

G... Marius, 38 ans, employé au P.-L.-M., entre dans le service le 21 septembre 1938.

Ses antécédents héréditaires, collatéraux et familiaux sont sans intérêt.

Antécédents personnels : point pleurétique en 1929; pas de sequelles ; étylisme assez marqué (2 litres).

A été opéré en décembre 1936 pour un syndrome ulcéreux datant de 1933 et correspondant à un ulcère duodénal avec tache radioscopique sur le bulbe : gastro-entéro-anastomose transmésocolique postérieure. Après cette opération, le malade s'est trouvé soulagé jusqu'en avril 1938.

A cette époque, il commence à ressentir des pesanteurs épigastriques, post-prandiales, sans douleurs véritables, atténuées par le décubitus ou par des applications chaudes.

Depuis 15 jours, reprise du même syndrome, accompagné cette fois de vomissements alimentaires ou bilieux. Mais les aliments vomis ne datent jamais de la veille.

*A l'entrée :*

L'examen clinique montre des signes d'étylisme : gros foie débordant de deux travers de doigts, léger tremblement, cauchemars avec zoopsie.

Pas d'amaigrissement. Poids : 59 kgs 500.

L'examen radioscopique montre une bouche de gastro entéro-anastomose fonctionnant mal et la présence sur le bulbe d'une tache résiduelle.

L'examen radiographique est confirmatif. La tache est identique à celle trouvée en 1936.

Le tubage est sans valeur par suite du reflux biliaire dû à la gastro entéro-anastomose.

*Traitement* : Traitement ambulatoire à l'histamine ; méthode des doses croissantes. Aucune autre médication, pas de régime. Le traitement, qui a commencé le 23 septembre, est terminé le 30 octobre.

Diminution des douleurs vers la cinquième piqûre. A la dixième, elles sont complètement disparues. Le malade ne vomit plus.

*Le 1<sup>er</sup> novembre* : Poids : 61 kgs 700.

Les examens radiographiques et radioscopiques montrent le même aspect que précédemment. Le bulbe n'est pas douloureux à la pression.

#### OBSERVATION 5

G... Fernand, 34 ans, apprêteur, entre le 3 octobre 1938, pour des douleurs épigastriques évoluant depuis quatre ans.

Il n'y a rien à signaler dans ses antécédents, si ce n'est un léger éthylisme de un litre et demi.

L'affection actuelle remonte à 4 ans et a évolué avec périodicité : périodes douloureuses durant de quinze jours à deux mois ; accalmies durant un mois en général.

Pendant les périodes douloureuses, du moins jusqu'à celle qui amène le malade à l'hôpital, les douleurs étaient quotidiennes, post-prandiales, tardives, irradiées dans le dos.

La période actuelle dure depuis trois mois ; les douleurs sont quotidiennes, mais elles sont plus précoces (1/4 d'heure à une heure après les repas).

Elles sont telles que le malade se fait vomir. Ces vomissements, constitués par une assez grande quantité de liquide et une partie des aliments ingérés le soulagent immédiatement. Plusieurs fois le malade y a reconnu des aliments pris la veille.

Il n'y a pas eu de vomissements spontanés, d'hématémèse, de mœléna.

*A l'entrée :*

L'examen clinique ne révèle ni signes de sténose, ni douleur provoquée.

L'examen radiologique montre un estomac en cuvette, avec du liquide d'hypersécrétion, des contractions énergiques partiellement efficaces. Il y a une petite tache résiduelle sur le versant duodénal du pylore. En somme, ulcus juxta-pylorique, entraînant des phénomènes spasmodiques importants.

Tubage : HCl libre : 1,89 ‰. A. T. : 2,90 ‰.

Poids : 59 kgs 300.

*Traitement :* Histamine : 1/10 de milligramme chaque jour, pendant 15 jours, du 14 au 23 octobre. Vers la cinquième injection, les douleurs diminuent légèrement, mais elles persistent. Le 23, on associe au traitement de la teinture de belladone, jusqu'au 26. Le 29, c'est-à-dire à la quinzième piqûre, elles disparaissent complètement ; le malade, depuis déjà quelques jours, n'éprouve plus le besoin de se faire vomir.

Alors qu'il était habituellement constipé, ses selles deviennent régulières.

*Le 4 novembre :* Poids : 61 kgs 800.

Tubage : HCl libre : 1,39 °/100. A. T. : 3,61.

Examen radiologique : Même aspect : grand estomac avec une légère quantité de liquide d'hyper-sécrétion, mais atonie. On ne retrouve plus la tache résiduelle, ni à la scopie ni à la graphie.

*Le 5 décembre* : Le malade est revu. Il a été parfaitement bien jusqu'à ces derniers jours où il a ressenti quelques légères douleurs. Il demande une nouvelle série.

Ce traitement (10 injections) ambulatoire les fait cesser.

#### OBSERVATION 6

Ch... Paul, 62 ans, manœuvre, entre dans le service le 28 octobre 1938.

Rien à signaler dans ses antécédents, en dehors des troubles dyspeptiques pour lesquels il vient.

L'affection actuelle a débuté à l'âge de 23 ans et a évolué par périodes : périodes douloureuses de trois semaines à un mois, suivies d'accalmies durant un à trois mois.

Les douleurs surviennent trois heures après les repas, sous forme de crampes douloureuses, siégeant à l'épigastre. Elles s'accompagnent parfois de vomissements aqueux, puis alimentaires, qui les calment.

Il faut noter que pendant les périodes d'accalmie certains aliments (aliments gras, bouillons, etc.) peuvent déclancher des douleurs passagères.

Il n'y a eu ni hémorragies, ni mœléna.

*En avril 1938*, le malade qui, après une accalmie de 10 ans, était en crise à nouveau depuis trois semaines, fait un séjour dans le service.

L'examen clinique est alors négatif.

A la radioscopie, on croit voir une image d'ulcus duodénal. Des radiographies en série montrent un bulbe non homogène, mais sans image directe.

Devant le syndrome clinique, on admet malgré tout l'existence d'un ulcère et on met le malade au bismuth qui le soulage.

*A l'entrée, le 28 octobre 1938* : Le malade raconte que la crise qui motive sa venue a débuté fin juin. La douleur est quotidienne, possède les mêmes caractères, mais n'est plus calmée par le bismuth.

L'examen radioscopique met en évidence un point douloureux bulbaire et une tache résiduelle certaine.

Tubage : HCl libre : 0                      A. T. : 0,47 ‰.

Poids : 55 kgs 800.

*Traitement* : Histamine, 1/10 de milligramme chaque jour pendant 15 jours.

Les douleurs, qui s'atténuent rapidement, sont radicalement coupées à la cinquième piqûre.

*Le 22 novembre* : Poids : 55 kgs 400.

Tubage : HCl libre : 0                      A. T. : 0,65.

Au point de vue radioscopique, il n'y a aucun changement. Les radiographies en série sont confirmatives.

En somme, amélioration rapide des douleurs, sans modifications lésionnelles.

## OBSERVATION 7

Ba... Jules, 30 ans, mécanicien, entre dans le service le 27 octobre 1938.

Il n'y a rien à signaler dans ses antécédents, en dehors des crises douloureuses pour lesquelles il vient.

Ces crises ont débuté en 1933 et ont évolué avec une périodicité nette depuis cette époque. Les périodes sont de un à deux mois ; elles sont suivies d'accalmies complètes de durée variable mais en général assez longue.

Les douleurs surviennent trois à quatre heures après les repas et réveillent le malade la nuit. Elles sont calmées par l'ingestion alimentaire. Les dernières périodes furent particulièrement violentes.

A noter que le malade, après un séjour dans le service en 1935, s'est traité pendant un certain temps, sans grand succès, par le bismuth. Les alcalins ont mieux réussi.

A l'heure actuelle il n'est, à proprement parler, pas en crise ; il n'a que de légères douleurs qui, dit-il, lui « font penser que sa crise va venir ».

*A l'entrée* : Examen clinique négatif.

A la radioscopie, on voit une déformation du bulbe, mais sans signe direct d'ulcus.

La radiographie en série permet de voir nettement une tache entourée d'un halo clair sur le versant duodénal du bulbe : image directe d'ulcère duodénal.

Poids : 61 kgs 900.

Tubage : HCl libre : 1,39 ‰. A. T. : 2,12 ‰.

*Traitement* : Histamine : méthode des doses progressives, pas d'autre traitement.

Les malaises douloureux que ressent le malade disparaissent.

*Le 17 novembre* : Poids : 66 kgs 800.

Tubage : HCl libre : 1,66 ‰. A. T. : 2,22 ‰.

Les signes radioscopiques et radiographiques sont sans modification.

### OBSERVATION 8

Pr... Aimé-Marius, 32 ans, facteur, entre dans le service le 22 mars 1939, pour des douleurs épigastriques.

Il n'y a rien à signaler dans ses antécédents, en dehors des phénomènes douloureux pour lesquels il entre à l'hôpital.

Ces phénomènes semblent avoir débuté en 1925, époque où le malade a présenté une période de 15 jours pendant laquelle il a souffert quotidiennement de douleurs épigastriques survenant trois à quatre heures après les repas, calmées par les alcalins.

En avril 1938, donc après une accalmie de 13 ans, apparaît une nouvelle période de 15 jours, pendant laquelle le malade présente des douleurs épigastriques irradiées dans le dos et dans l'hypocondre gauche, terminées par des vomissements bilieux et alimentaires. Elles sont relativement précoces par rapport aux repas. Puis, en même temps que les

vomissements disparaissent, les douleurs prennent un horaire tardif (3 à 4 heures après les repas), réveillant le malade la nuit. Avec ces nouvelles caractéristiques, elles persistent un mois. Le régime et les alcalins améliorent le malade.

En février 1939 débute la période qui nous l'amène. Pendant 8 jours, douleurs épigastriques relativement précoces, suivies de vomissements. Puis installation d'un syndrome douloureux tardif, qui dure encore. Le malade est réveillé la nuit.

En somme (Docteur Vachon), malade présentant cliniquement un syndrome ulcéreux assez typique, ayant évolué en trois périodes dont la dernière a débuté il y a un mois. Malgré un horaire très tardif, l'irradiation plutôt vers la gauche, on s'orienterait plus vers un ulcère gastrique que vers un ulcère duodénal.

*A l'entrée* : La radioscopie n'a montré qu'une petite courbure un peu rétractée. Peut-être y a-t-il entre la partie horizontale et la partie vestibulaire une image de niche.

Des radiographies en série permettent de mettre en évidence une petite niche indiscutable de la partie horizontale de la petite courbure.

*Traitement* : Histamine ; 1/10 de milligramme chaque jour pendant 15 jours ; pas d'autre traitement ; pas de régime. Le malade sort de l'hôpital le 29 avril et poursuit un traitement ambulatoire.

Sédation des douleurs dès les premières piqûres.

*Le 6 mai 1939* : A la fin de son traitement, le

malade est revu. L'examen radiologique ne permet plus de distinguer aucune image de niche.

Donc, amélioration fonctionnelle avec amélioration radiologique.

#### OBSERVATION 9

Mme G... née M..., 65 ans, ménagère, entre dans le service le 20 février 1939.

En dehors des douleurs dont nous allons parler, et que nous rattachons à l'affection actuelle, il n'y a rien à retenir dans ses antécédents. Ces douleurs survenaient par périodes de quatre à cinq mois tous les hivers depuis l'âge de 20 ans. Elles étaient tardives, ressemblant « à des crispations », calmées par des vomissements aqueux ou par l'ingestion alimentaire. Pendant 8 ans, de 1930 à l'hiver 1937-38, elles n'ont pas reparu.

Mais il y a eu une nouvelle période identique aux précédentes l'an passé ; et cette année la malade souffre depuis deux mois. Cette fois-ci, les douleurs ont changé de caractère en ce sens qu'elles sont continues (avec cependant un paroxysme deux à trois heures après les repas) et qu'elles ne sont plus soulagées par l'ingestion alimentaire.

Depuis une quinzaine de jours, état nauséux avec vomissements aqueux.

La malade est très constipée.

*A l'entrée* : L'examen clinique ne permet de déceler rien de particulier.

La radioscopie (Docteur Jeune) montre l'existence d'une niche profonde, à base assez large, sur le tiers supérieur de la petite courbure. La palpation est très difficile. Il semble que la petite courbure soit souple. Par ailleurs, il y a un véritable refoulement de l'estomac à gauche. La bouillie barytée paraît contourner une masse sombre qui doit correspondre à un gros foie.

La radiographie gastrique est difficile à interpréter ; il existe une grosse niche de la partie haute de la petite courbure ; cette niche est à base large, mais elle n'est pas anfractueuse. Il est difficile d'apprécier la souplesse de la petite courbure au-dessus et au-dessous d'elle ; on note cependant une image d'encoche persistante juste au-dessus de la niche. On hésite entre ulcus entouré d'œdème inflammatoire ou néoplasme ulcéré. L'évolution permettra une meilleure appréciation de sa nature.

Poids : 41 kgs 300. La malade dit avoir maigri ces temps-ci, par suite d'une restriction alimentaire.

*Traitement* : La malade est d'abord mise au bismuth qui ne la soulage pas.

Du 26 février au 19 mars, elle reçoit une série de 20 injections quotidiennes de 1/10 de milligramme d'histamine.

Dès la quatrième-cinquième piqûre, elle déclare être très soulagée et abandonne d'elle-même le bismuth qu'on lui avait laissé.

Après la dixième piqûre, elle ne ressent pratiquement plus aucune douleur.

*Le 18 mars 1939* : Poids : 42 kgs 500.

Radioscopie : Nette diminution de la profondeur de la niche. En outre, les contours gastriques au-dessus et au-dessous sont beaucoup plus nets, comme si l'œdème péri-ulcéreux avait disparu.

Radiographies en série : Elles sont confirmatives de la radiologie.

Un mois après, un nouvel examen confirme celui du 18 mars. On admet donc que la grosse niche constatée traduisait un ulcère en crise, qui a évolué favorablement.

Il y a donc eu, ici, amélioration radiologique parallèle à l'amélioration fonctionnelle.

\*  
\* \*

Pour chacun des malades suivants, nous avons pratiqué des dosages de mucus, d'HCl libre, d'acidité totale (méthode de Linossier). Nous avons opéré par tubages fractionnés, de 20 en 20 minutes, en vue de connaître le taux de mucine et le taux de HCl correspondant à chaque moment de la sécrétion. Il nous paraît inutile de reproduire ici tous ces dosages. Nous nous bornerons à donner les résultats qu'ils avaient pour but de mettre en évidence, c'est-à-dire : les taux maxima par lesquels passent les taux de mucine et de HCl dans un cycle sécrétoire pendant l'heure qui suit l'introduction de la sonde. Nous établirons ainsi le rapport  $\frac{\text{Mucine maxima}}{\text{HCl maximum}}$

Nous avons aussi recherché le taux moyen de mucine pour la totalité du suc. Nous le reproduirons.

Pour chaque tubage, nous exprimerons, en outre, l'acidité du suc gastrique par une moyenne établie d'après les taux trouvés pour chaque temps et la quantité de suc retiré. Ce chiffre, que nous appellerons taux moyen, nous paraît, d'après les données que nous avons sous les yeux, parfaitement représenter les taux d'acidité réels.

#### OBSERVATION 10

Alb... Pierre, 60 ans, boucher, entre dans le service pour des douleurs épigastriques, le 16 janvier 1939.

Il n'y a rien à signaler dans ses antécédents jusqu'à il y a 4 ans.

Depuis ce moment, le malade présente des périodes douloureuses d'une durée de 8 jours en moyenne, suivies d'accalmies qui persistent pendant trois semaines à un mois.

Les douleurs qui font souffrir le malade pendant une heure environ sont tardives et le réveillent fréquemment la nuit. Elles sont calmées soit par des vomissements aqueux, soit, parfois, par l'ingestion alimentaire.

Un traitement bismuthé, institué en 1936, ne l'a jamais calmé complètement.

Actuellement, il est en crise depuis quelques jours.

*A l'entrée* : L'état général du malade est bon. L'examen clinique montre un point douloureux épigastrique.

La radioscopie montre l'existence, au niveau de la région pylorique, mais franchement sur le versant gastrique (à 2 cm. du pylore) d'une tache constante qui apparaît nettement après compression et qui semble bien correspondre à une niche ulcéreuse de face.

Le bulbe duodénal et la petite courbure paraissent normaux. En raison de l'intensité des douleurs et de la persistance du syndrome malgré un traitement médical (bismuth) bien suivi, la question de l'intervention se pose nettement.

On tente néanmoins un traitement à l'histamine.

Poids : 64 kgs.

Tubage : Mucine : Taux moyen ... 0,54 ‰  
— maximum 0,60 ‰

HCl libre : Taux moyen ... 2,33 ‰  
— maximum .. 2,49 ‰

A. T. : 3,13 ‰.

$$\frac{\text{Mucine max.}}{\text{HCl max.}} = 0,24$$

*Traitement* : Histamine : Le malade reçoit 15 injections de 1/10 de milligramme. Aucune amélioration.

*Le 1<sup>er</sup> février* : Poids : 64 kgs 400.

Tubage : Mucine : Taux moyen ... 0,37 ‰  
— maximum .. 0,52 ‰

HCl libre : Taux moyen ... 2,42 ‰  
— maximum.. 2,50 ‰

A. T. : 3,17 ‰.

$$\frac{\text{Mucine max.}}{\text{HCl max.}} = 0,21.$$

La radioscopie montre la même image que précédemment.

Devant cet échec total, on fait passer le malade en chirurgie.

*Intervention le 4 février* (Docteur Santy) : Il s'agit d'un gros ulcère pylorique, donnant presque à la palpation l'impression d'une tumeur. Gastrectomie de droite à gauche. Duodénum enfoui sans difficulté. Finsterer : la bouche anastomotique occupe les deux tiers de la tranche de section.

Opération assez hémorragique ; *grosse vaso-dilatation*. On fait 4 milligrammes de strychnine. L'examen de la pièce montre un gros ulcère de la face postérieure, non suspect de malignité. Excellentes suites opératoires.

#### OBSERVATION 11

R... Henri-Louis, 30 ans, polisseur, entre dans le service le 10 janvier 1939, pour des troubles digestifs.

Le caractère non périodique des douleurs que présente ce malade, leur horaire irrégulier, le fait qu'elles ne le réveillent pas la nuit, l'absence de signes radiologiques font éliminer chez lui le diagnostic d'ulcère. C'est pourquoi nous ne développons pas davantage son observation. Nous ne la présentons ici qu'en raison des dosages de mucus qui ont été pratiqués chez lui. Le diagnostic porté était celui de gastrite par faute d'hygiène alimentaire.

*A l'entrée* : Poids : 56 kgs 700.

Tubage : Mucine : Taux moyen ..... 0,23 ‰  
— maximum .. 0,26 ‰

HCl libre : Taux moyen ... 0,74 ‰  
— maximum .. 0,80 ‰

A. T. : 1,57 ‰.

$$\frac{\text{Mucine max.}}{\text{HCl max.}} = 0,32.$$

*Traitement* : Histamine 1/10 de milligramme,  
15 injections.

*Le 2 février* : Poids : 58 kgs 650.

Les douleurs de gastrite sont disparues.

Tubage : Mucine : Taux moyen ... 0,22 ‰  
— maximum .. 0,30 ‰

HCl libre : Taux moyen ... 0,24 ‰  
— maximum .. 0,32 ‰

A. T. (taux moyen) : 1,29 ‰.

$$\frac{\text{Mucine max.}}{\text{HCl max.}} = 0,93.$$

## OBSERVATION 12

T... Edouard, 46 ans, mécanicien, entre à l'hôpital le 9 février 1939 pour des douleurs dans la région épigastrique.

Il n'y a rien à signaler dans ses antécédents héréditaires ou collatéraux.

Antécédents personnels : Entre 1922 et 1924, le malade aurait présenté un syndrome analogue à celui

pour lequel il rentre à l'hôpital. Ce syndrome aurait présenté une évolution périodique nette.

A l'heure actuelle, il souffre depuis le 7 décembre de douleurs vives, à type de crampes qui surviennent deux heures environ après les trois repas, siègent dans la région épigastrique, durent 1/4 d'heure à une demi-heure et sont calmées par des vomissements alimentaires mêlés de bile.

Etant donné les antécédents, on s'oriente vers l'existence d'un ulcère.

*A l'entrée* : La palpation de la région épigastrique est douloureuse.

La radioscopie montre un estomac qui se contracte énergiquement, d'évacuation rapide. Le bulbe duodénal prend l'aspect en trèfle. Point douloureux très net à son niveau, sans tache résiduelle. Rien sur la petite courbure.

La radiographie (Docteur Vachon) en série est confirmative. Sur plusieurs clichés on retrouve l'aspect en trèfle et sur l'un d'eux un aspect qui semble être une niche de face entourée d'un halo clair, mais on ne peut l'affirmer.

Poids : 62 kgs 400. Le malade dit avoir maigri de 5 à 6 kgs.

|                 |              |     |           |
|-----------------|--------------|-----|-----------|
| Tubage : Mucine | : Taux moyen | ... | 0,72 °/oo |
|                 | — maximum    | ..  | 1,56 °/oo |
| HCl libre       | : Taux moyen | ... | 1,51 °/oo |
|                 | — maximum    | ..  | 1,93 °/oo |

A. T. (taux moyen) : 2,92 °/oo

$$\frac{\text{Mucine max.}}{\text{HCl max.}} = 0,80$$

*Traitement* : Histamine : 1/10 de milligramme pendant 15 jours. Dès la dixième piqûre, le malade se déclare notablement amélioré (et d'après les signes extérieurs : appétit, entrain, etc., la sœur confirme nettement ses dires).

La suppression des douleurs ne sera cependant jamais complète.

*Le 14 mars* : Poids : 63 kgs 600.

Tubage : Mucine : Taux moyen ... 1,06 ‰

— maximum .. 1,56 ‰

HCl libre : Taux moyen ... 1,62 ‰

— maximum .. 2,11 ‰

A. T. (Taux moyen) : 2,52

$$\frac{\text{Mucine max.}}{\text{HCl max.}} = 0,74$$

Radioscopie (Docteur Vachon) : On retrouve d'une part l'hyperpéristaltisme, d'autre part les irrégularités du bulbe, mais toujours pas d'images directes.

En somme, amélioration fonctionnelle incomplète, aucun changement radiologique.

### OBSERVATION 13

Ba... Marius, 39 ans, mécanicien, entre dans le service le 14 février 1939.

Signalons dans ses antécédents un éthyisme de deux litres par jour et un séjour en Extrême-Orient. Depuis 5 à 6 ans, le malade présente des troubles dyspeptiques à type de crampes post-prandiales,

évoluant avec une certaine périodicité. Les crises qui peuvent durer plusieurs mois apparaissent surtout en janvier-février. Il nous faut cependant noter que leur apparition est favorisée par des fautes de régime et des excès éthyliques.

Actuellement, le malade souffre depuis un mois et ses douleurs le réveillent la nuit.

*A l'entrée* : Poids : 57 kgs 600.

L'examen clinique ne révèle rien de particulier.

La radioscopie (Docteur Vachon) montre un bulbe déformé, d'aspect déchiqueté avec une tache claire sans image directe d'ulcus, mais très suspecte cependant. L'estomac est hypercontractile.

Les radiographies en série sont confirmatives.

En comparant l'histoire clinique du malade et les examens radiologiques, on admet l'existence d'un ulcus duodénal.

Tubage : Mucine : Taux moyen ... 0,26 ‰  
— maximum .. 0,38 ‰

HCl libre : Taux moyen ... 0  
— maximum .. 0

A. T. (Taux moyen) : 0,64 ‰

$$\frac{\text{Mucine max.}}{\text{HCl max.}} = \frac{0,38}{0}$$

*Traitement* : Histamine, 1/10 de milligramme pendant 15 jours. Le traitement commence le 23 février. Les douleurs qui s'étaient déjà fort atténuées les jours précédents cessent aussitôt.

A noter qu'à chaque injection le malade présente de légères réactions telles que céphalées, rougeurs de la face, qui durent une demi-heure.

*Le 14 mars 1939* : Poids : 60 kgs 100.

Tubage : Mucine : Taux moyen ... 0,48 ‰

— maximum .. 0,64 ‰

HCl libre : Taux moyen ... 0,40 ‰

— maximum .. 0,92 ‰

A. T. (taux moyen) : 1,09 ‰.

$$\frac{\text{Mucine max.}}{\text{HCl max.}} = 0,70$$

L'examen radiologique montre le même aspect que précédemment.

#### OBSERVATION 14

Ga..., 40 ans, manœuvre, entre à l'hôpital le 20 février 1939.

Ethylique certain qui présente depuis trois mois un syndrome douloureux post-prandial tardif typique, siégeant dans la région de l'hypocondre gauche, le creux épigastrique et débordant la ligne médiane à droite. Ces douleurs qui surviennent trois à quatre heures après les repas, durent 1 à 2 heures environ et sont calmées par l'ingestion alimentaire. Il n'y a jamais eu d'accalmie, et depuis le début le syndrome est allé s'accroissant.

En somme, syndrome ulcéreux assez typique quoique d'apparition récente.

*A l'entrée* : Poids : 51 kgs.

Tubage : Mucine : Taux moyen ... 0,24 ‰

— maximum .. 0,34 ‰

HCl libre : Taux moyen ... 0,88 ‰

— maximum .. 1,16 ‰

A. T. (taux moyen) : 1,77 ‰

$$\frac{\text{Mucine max.}}{\text{HCl max.}} = 0,29.$$

Radioscopie (Docteur Vachon) : Estomac normal, présence au niveau du duodénum d'une tache de face, résiduelle, que l'on retrouve plusieurs fois, qui semble bien être un ulcère que l'on vérifiera à la radiographie.

Les radiographies en série sont confirmatives.

*Traitement* : Histamine : 1/10 de milligramme pendant 15 jours. Série commencée le 25 février. Le malade est amélioré dès les premières piqûres, mais pas d'une façon complète.

*Le 14 février 1939* : Poids : 50 kgs 500.

Tubage : Mucine : Taux moyen ... 0,56 ‰

— maximum .. 0,60 ‰

HCl libre : Taux moyen ... 1,21 ‰

— maximum .. 1,53 ‰

A. T. (taux moyen) : 0,40.

Radioscopie : même aspect que précédemment. On retrouve la niche de face.

*Le 14 mars 1939* : L'amélioration ne s'est pas maintenue, le malade revient, on le fait passer dans un service de chirurgie.

A l'opération, on trouve un ulcère duodéno-pylorique s'accompagnant d'une rétraction très marquée du duodénum, adhérent au pancréas. Les parois duodénales sont très indurées. Gastrectomie.

L'examen de la pièce montre, semble-t-il, un deuxième ulcère, voisin du premier, cicatrisé.

Les suites opératoires entraînent malheureusement l'exitus.

#### OBSERVATION 15

J... Roger, 21 ans, maroquinier, entre à l'hôpital le 27 février.

On relève dans ses antécédents une broncho-pneumonie dans l'enfance qui semble ne pas avoir laissé de séquelles et il y a 4 ans, au mois de mai, une période de 10 à 12 jours pendant laquelle il souffrit de douleurs gastriques sans horaire précis.

A l'heure actuelle, et depuis 15 jours, le malade souffre de crises douloureuses de l'hypocondre gauche et de l'épigastre, sans horaire fixe, de durée variable, irradiées à l'hypocondre droit.

*A l'entrée :* L'examen clinique montre un point douloureux, situé dans l'hypocondre gauche.

La radioscopie (Docteur Vachon) gastrique est négative, mais celle du duodénum montre une très belle image de niche de face sur le bulbe duodénal.

Les radiographies en série montrent le même aspect.

On conclut donc à l'existence d'un ulcère du duodénum.

Poids : 63 kgs 200.

Tubage : Mucine : Taux moyen ... 0,27 ‰  
 — maximum .. 0,33 ‰

HCl libre : Taux moyen ... 2,10 ‰  
 — maximum .. 2,38 ‰

A. T. (taux moyen) : 2,68 ‰

$$\frac{\text{Mucine max.}}{\text{HCl max.}} = 0,14$$

*Traitement* : Histamine : 1/10 de milligramme pendant 15 jours. Le malade, qui prenait déjà des alcalins, sans en avoir éprouvé un grand soulagement, continue cette médication.

Dès les premières injections, sédation complète des douleurs. Elles reprennent deux à trois jours vers la six ou septième piqûre, puis disparaissent complètement.

*Le 24 mars 1939* : Poids : 63 kgs 500.

Tubage : Mucine : Taux moyen ... 0,70 ‰  
 — maximum .. 0,98 ‰

HCl libre : Taux moyen ... 1,32 ‰  
 — maximum .. 1,56 ‰

A. T. (taux moyen) : 2,55 ‰

$$\frac{\text{Mucine max.}}{\text{HCl max.}} = 0,62.$$

La radioscopie ne permet pas de retrouver la niche de face précédemment constatée, mais la radiographie permet d'affirmer qu'elle existe toujours.

# OBSERVATION 16

Ch... Joseph, 60 ans, entre dans le service le 2 mai 1939.

Il s'agit d'un malade qui vient pour des douleurs affectant le type de douleurs post-prandiales tardives, assez régulières, calmées par l'ingestion alimentaire, évoluant périodiquement depuis trois ans.

A l'heure actuelle, le malade souffre constamment depuis 4 mois. La douleur revient, depuis ce moment, assez irrégulièrement, sans rapport avec l'ingestion alimentaire. Elle ne dure que cinq à dix minutes mais elle est très vive. Depuis trois semaines, le malade se repose sans amélioration.

Par ailleurs, il se plaint de crampes douloureuses dans les membres inférieurs, qui surviennent de préférence la nuit.

Les examens sérologiques : B. W., Kahn, Meinické sont négatifs.

*Le 4 mai* : Poids : 63 kgs.

La radiographie montre au niveau du bulbe une image de niche de face. On admet alors l'existence d'un ulcère.

|                        |              |        |        |
|------------------------|--------------|--------|--------|
| Tubage : Mucine        | : Taux moyen | ...    | 0,24 ‰ |
|                        | — maximum    | ..     | 0,38 ‰ |
| HCl libre : Taux moyen | ...          | 0,86 ‰ |        |
|                        | — maximum    | ..     | 1,16 ‰ |

A. T. (taux moyen) : 1,76 ‰

$$\frac{\text{Mucine max.}}{\text{HCl max.}} = 0,32$$

*Traitement* : Histamine sans autre médication :  
1/10 de milligramme pendant 15 jours.

Le malade est nettement amélioré dès la sixième piqûre, à la onzième, la sédation est complète, non seulement de ses douleurs épigastriques mais des crampes douloureuses dont il se plaignait dans les membres inférieurs. Après chaque injection, il éprouve une légère céphalée qui l'oblige à s'allonger pendant une demi-heure.

*Le 27 mai 1939* : Poids : 63 kgs 800.

|                        |                  |        |
|------------------------|------------------|--------|
| Tubage : Mucine        | : Taux moyen ... | 1,01 ‰ |
|                        | — maximum ..     | 1,16 ‰ |
| HCl libre : Taux moyen | ...              | 1,35 ‰ |
|                        | — maximum ..     | 1,64 ‰ |
| A. T. (taux moyen)     | :                | 2,01 ‰ |

$$\frac{\text{Mucine max.}}{\text{HCl max.}} = 0,61.$$

La radiographie ne montre aucun changement, malgré l'amélioration fonctionnelle considérable.

#### OBSERVATION 17

Cout..., 33 ans, chauffeur, entre le 19 avril 1939.

Il n'y a rien à signaler dans ses antécédents.

L'affection actuelle a débuté il y a un an et demi : Douleurs épigastriques post-prandiales tardives, survenant trois à quatre heures après chaque repas, réveillant le malade la nuit. Ce sont des pesanteurs et des crampes aiguës. Elles sont calmées par les

alcalins et l'ingestion alimentaire. Pas de périodicité nette : le malade a souffert constamment depuis 1 an 1/2. Pas d'hématémèse ou de mœléna.

Un traitement au bismuth et à la belladone n'a pas donné de résultat.

Malgré l'absence de périodicité, le seul diagnostic vers lequel on puisse s'orienter, est celui d'ulcus.

*Le 20 avril* : Poids : 53 kgs 400.

La radioscopie gastrique (Docteur Vachon) montre la présence d'un peu de liquide d'hypersécrétion à jeun. Le bulbe duodénal n'est pas déformé, mais par compression, on met en évidence une tache résiduelle persistante, douloureuse à la pression, située au niveau de la base du bulbe.

Sur les radiographies en série, cette tache est nettement retrouvée.

Tubage : Mucine : Taux moyen ... 0,38 ‰  
— maximum .. 0,54 ‰

HCl libre : Taux moyen ... 1,81 ‰  
— maximum .. 2,66 ‰

A. T. (taux moyen) : 2,27 ‰

$$\frac{\text{Mucine max.}}{\text{HCl max.}} = 0,20$$

*Traitement* : Histamine 1/10 de milligramme pendant 15 jours.

Dès la sixième injection, le malade se sent nettement amélioré. A partir de la douzième, les douleurs cessent complètement. Chaque injection est suivie d'une assez forte réaction : céphalée,

rougeur de la face, etc. qui obligent le malade à rester étendu une demi-heure à trois quarts d'heure.

*Le 20 mai* : La niche n'est plus retrouvée à la radioscopie. Il en est de même à la radiographie.

Poids : 54 kgs 800.

Tubage : Mucine : Taux moyen ... 0,76 ‰  
— maximum .. 1,02 ‰

HCl libre : Taux moyen ... 1,44 ‰  
— maximum .. 1,86 ‰

A. T. (taux moyen) : 2,19 ‰

$$\frac{\text{Mucine max.}}{\text{HCl max.}} = 0,54$$

#### OBSERVATION 18

B... Julien, 33 ans, entre dans le service le 27 avril 1939 pour douleurs dans la région épigastrique.

Sa femme aurait eu une fausse-couche il y a 4 ans et serait traitée depuis quelque temps par le Hg et le Bi.

Personnellement : éthylisme de 2 litres par jour.

Depuis une dizaine d'années, il présente des périodes douloureuses de 8 jours, séparées par de longues périodes de calme complet. Les douleurs siègent au creux épigastrique avec irradiation à droite et à gauche dans la région dorsale. Elles surviennent trois heures après les repas, réveillant le malade la nuit, durent une demi-heure à une heure et sont calmées par l'ingestion alimentaire.

Depuis un an, les périodes se sont rapprochées

*A l'entrée* : Poids : 69 kgs 500.

Les réactions sérologiques : B.-W. etc. sont négatives.

La radioscopie montre un bulbe irrégulier, avec une tache résiduelle nette qui, rapprochée du syndrome clinique, fait porter le diagnostic d'ulcère duodénal.

Radiographie confirmative.

Tubage : Mucine : Taux moyen ... 0,47 ‰  
— maximum .. 0,56 ‰

HCl libre : Taux moyen ... 1,02 ‰  
— maximum .. 1,58 ‰

A. T. (taux moyen) : 1,66 ‰

$$\frac{\text{Mucine max.}}{\text{HCl max.}} = 0,35$$

*Traitement* : Histamine : 1/10 de milligramme pendant 15 jours. Sédation des douleurs dès les premières piqûres.

*Le 24 mai* : Poids : 69 kgs 300.

Tubage : Mucine : Taux moyen ... 0,45 ‰  
— maximum .. 0,64 ‰

HCl libre : Taux moyen ... 1,47 ‰  
— maximum .. 2,20 ‰

A. T. (taux moyen) : 2,04

$$\frac{\text{Mucine max.}}{\text{HCl libre max.}} = 0,29$$

Un nouvel examen radioscopique n'a malheureusement pu être pratiqué avant que le malade ne sorte.

Notons que le malade qui souffrait par ailleurs de céphalées fréquentes depuis un certain temps les a vu disparaître depuis le début du traitement.

---

## CHAPITRE V

---

### Analyse des résultats

---

Que ressort-il de ces dix-huit observations ?

Nous allons essayer de le dégager par l'analyse successive chez nos malades, de l'évolution des principaux éléments qui composent le tableau de l'ulcère :

La douleur ;

Les signes fonctionnels et généraux secondaires ;

Les signes radiologiques ;

Le chimisme : Taux de l'acidité.

Taux du mucus.

Nous y joindrons, bien que nous n'ayons fait aucune étude personnelle à ce sujet, une analyse des constatations gastroscopiques qui ont pu être faites par d'autres, en pareilles circonstances.

#### **1<sup>o</sup> ACTION DU TRAITEMENT SUR LA DOULEUR**

C'est évidemment le premier symptôme à examiner : c'est lui qui nous amène généralement le malade ; c'est lui qu'il nous demande de calmer.

Or, un fait nous frappe à la lecture de nos observations, c'est que sur 16 malades (nous éliminons un cas (obs. 11) où il s'agissait d'une gastrite et qui n'est rapporté ici que parce que nous y avons pratiqué des analyses de mucus et un cas (obs. 7) où le malade n'était pas en crise), nous avons vu au cours du traitement les douleurs disparaître complètement dans 12 cas (obs. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 15, 16, 17, 18.) Dans deux cas (obs. 12, 14) les malades ont été nettement améliorés sans qu'il y ait eu cependant sédation complète. Enfin nous n'avons eu qu'un échec absolu à ce sujet.

Bien qu'il nous faille remarquer que dans un cas de sédation absolue (obs. 1) et dans un cas de sédation relative (obs. 14), une reprise des douleurs au bout d'un mois nous ait entraîné à faire pratiquer une intervention (aucun nouveau traitement à l'histamine n'a du reste été tenté à ce moment là chez ces deux malades), nous croyons pouvoir écrire que, d'une façon habituelle, la douleur ulcéreuse cesse *au cours* de l'histaminothérapie.

Peut-on aller plus loin et dire que c'est la thérapeutique histaminique qui *fait* cesser cette douleur ?

Nous savons parfaitement que l'ulcère est « une maladie à éclipse » qui évolue par poussées, après lesquelles l'absence de toute douleur peut en imposer pour une guérison définitive et qu'il faut se garder d'attribuer à un traitement, plus ou moins prolongé, un succès qui pourrait bien n'être du qu'à l'évolution normale de la maladie.

Mais que l'on examine de près nos observations

et l'on verra que pratiquement, le mieux s'est toujours produit dès les premières injections :

Obs. 1 : Sédation à la quatrième piqûre.

Obs. 2 : Amélioration nette dès la 5<sup>e</sup>, sédation à la 7<sup>e</sup>.

Obs. 3 : Amélioration nette dès la 4<sup>e</sup> piqûre, sédation complète à la 10<sup>e</sup>.

Obs. 4 : Amélioration nette dès la 5<sup>e</sup> injection, sédation complète à la 10<sup>e</sup>.

Obs. 6 : Sédation complète à la 5<sup>e</sup> injection.

Obs. 8 : Disparition des douleurs dès les premières piqûres.

Etc...

Nous ne voulons pas risquer de devenir fastidieux en les reprenant toutes.

Il y a donc remarquable constance dans le laps de temps qui s'écoule entre le début du traitement et le moment où les douleurs cessent. Et ce laps de temps est toujours court.

Il serait vraiment étonnant qu'il n'y eut là qu'une coïncidence.

Il y a mieux : Nous constatons que les crises douloureuses de S.... Augustin (obs. 3), par exemple, évoluaient avec une périodicité nette et duraient habituellement deux mois. Or, celle pour laquelle nous le traitons s'atténue au bout de trois semaines (4<sup>e</sup> piqûre) et disparaît complètement au bout d'un mois (7<sup>e</sup> piqûre), donc bien avant le moment que l'évolution habituelle permettait de prévoir.

Il en est de même de Mme G... (obs. 9) qui voit sa crise coupée au bout de deux mois et demi alors qu'habituellement elle durerait 4 à 5 mois.

Nous ne citons ainsi que ces deux malades. Ce sont eux qui nous ont paru le mieux réglés au point de vue de la périodicité de leurs douleurs et donc les plus faciles à observer.

Nous savons aussi que le repos physique et moral, un régime peu sévère, peuvent à eux seuls amener une sédation de la crise ulcéreuse.

Mais nos malades ne suivaient pour la plupart aucun régime. Si le repos qu'ils goûtaient à l'hôpital peut entrer en ligne de compte, il ne faut pas oublier que C... Marius (obs. 4), Pr.... (obs. 8) ont suivi un traitement ambulatoire avec des résultats absolument identiques à ceux obtenus chez nos autres malades et que certains s'étaient déjà reposés chez eux sans résultats (obs. 16 en particulier). C'est du reste, pour ne pas prêter à cette objection que nous ne comptons pas comme succès l'obs. 13. Dans ce cas, les douleurs ont cessé dans les premières injections, mais elles diminuaient depuis l'entrée du malade à l'hôpital.

Il faut enfin noter que nous avons obtenu une accalmie chez des malades que d'autres traitements n'avaient pu, ou ne pouvaient plus soulager (obs. 6, obs. 9, obs. 17).

Nous croyons donc pouvoir aller jusqu'au bout de notre pensée et dire que le traitement par l'histamine à petites doses entraîne habituellement chez

l'ulcéreux, une sédation rapide de la crise douloureuse, quel que soit le moment de celle-ci où il est appliqué.

La plupart des auteurs sont du reste de cet avis. Certains sont même beaucoup plus affirmatifs. Dans sa thèse, Frapin nous dit : « L'effet sédatif au cours de la crise est remarquable. Jusqu'à ce jour, nous pouvons dire qu'il n'a jamais manqué. Il est le plus souvent rapide et total. »

Jacob et Israël, Lambling, Dubarry et Frapin, Braun, A. Girault, Fr. Moutier, M. Brudi etc. concluent dans le même sens.

Notre observation ne porte pas sur un laps de temps suffisant pour que nous puissions affirmer des modifications du rythme douloureux. Mais Lambling a pu suivre six de ses malades pendant un certain temps. Il note, chez ceux qui ont fait de nouvelles crises, un allongement des périodes d'accalmie. Frapin cite des malades qui, revus un an après leur traitement, n'ont jamais souffert et qui, antérieurement, présentaient plusieurs périodes douloureuses annuelles.

Brudi, après l'analyse de 51 cas, nous dit : « Il appert que la crise ulcéreuse ne se reproduit plus au rythme antérieur. »

Le traitement à l'histamine qui, nous l'avons vu nous-mêmes, coupe la crise ulcéreuse, aurait donc une action heureuse sur le rythme de la maladie. Après le traitement, c'est une véritable accalmie qui semble s'établir.

## **2<sup>o</sup> ACTION DU TRAITEMENT SUR DIVERS SIGNES FONCTIONNELS SECONDAIRES ET SUR LES SIGNES GÉNÉRAUX**

La disparition habituelle des douleurs n'est pas tout. Différents autres symptômes fonctionnels se sont améliorés chez nos malades au cours du traitement.

Les observations 3 et 12 signalent par exemple une accentuation nette de l'appétit.

Nous avons vu disparaître des vomissements (obs. 4), une constipation opiniâtre (obs. 5).

Il y a quelque chose aussi, qui ne ressort peut être pas nettement de nos observations, mais que nous croyons malgré tout devoir signaler, parce que nous l'avons constaté nous mêmes maintes fois, parce que la sœur attachée au service, par exemple, nous l'a fait remarquer. Avec les premières piqûres, les malades s'épanouissent en quelque sorte : les douleurs cessent, l'appétit revient, le sommeil est meilleur, le malade a l'impression réelle de guérir. D'autant plus qu'une prise de poids survient en général en même temps.

Sur nos 17 ulcéreux, 10 ont pris de 1 à 4 kgs pendant leur traitement. Nous ne voulons pas tenir compte des augmentations inférieures à 1 kg. Deux seulement ont maigri et d'une façon insignifiante : obs. 14 : 500 gr. ; obs. 18 : 300 gr. Un de nos malades n'a pas été pesé (obs. 8).

Nous n'insisterons pas, car nous croyons bien plus difficile de distinguer, ici, la part qui revient au repos, de celle qui revient au traitement. Notons cependant que C., Marius (obs. 4) qui a suivi un traitement ambulatoire et qui n'avait pas maigri préalablement, a, malgré tout, engraisé de 2 kgs 200.

Sur ses 51 malades, Brudi en a traité plusieurs ambulatoirement. Ils ont généralement pris du poids comme les autres.

Un de nos malades souffrait de céphalées, elles ont cessé dès les premières injections (obs. 18). Ce phénomène est probablement indépendant de l'action de l'histamine sur l'ulcère. Nous croyons intéressant cependant de le rapporter. On sait en effet les essais thérapeutiques qui ont été tentés en dehors de la maladie ulcéreuse et nous verrons les théories pathogéniques qui ont pu être édifiées en rapprochant ces différents traitements les uns des autres.

Enfin les crampes douloureuses des membres inférieurs dont se plaignait le sujet de l'observation 16 disparurent en même temps que ses douleurs épigastriques.

### **3<sup>o</sup> ACTION DU TRAITEMENT SUR LES SIGNES RADIOLOGIQUES**

Nous avons contrôlé radiologiquement, avec soin, avant et après traitement, tous nos malades (à l'exception d'un seul). Ce contrôle est habituellement

constitué par un examen radioscopique et des radiographies en série.

Si nous en croyons Gutmann, la niche seule appartient en propre à l'ulcère actif et non les déformations qui peuvent persister après cicatrisation.

Bien que l'ensemble clinique ne permette pas de douter de l'existence d'un ulcère chez les malades qui en font l'objet, nous mettrons donc à part trois observations sans pouvoir cependant nous empêcher de les mentionner :

Obs. 1 : La radioscopie et les radiographies en série montrent un bulbe déformé, électivement douloureux à la pression *mais sans image directe*.

Obs. 12 : Aspect en trèfle du bulbe duodénal *sans image de niche*.

Obs. 13 : Aspect déchiqueté du bulbe, avec tache claire, *mais sans image directe*.

Aucune modification n'est du reste intervenue. L'un des malades a même dû être opéré.

Il nous reste donc treize observations à analyser.

Dans huit cas, l'aspect radiologique est le même après qu'avant.

Obs. 3 : Avant : Bulbe duodénal douloureux avec tache résiduelle nette.

Après : même aspect.

Obs. 4 : Avant : tache résiduelle sur le bulbe.

Après : même aspect.

Obs. 6 : Avant : une image de niche de face est nettement visible au niveau du bulbe.

Après : même aspect.

Obs. 7 : Avant : image directe d'ulcère duodénal.

Après : cette image est retrouvée, sensiblement identique.

Obs. 10 : Avant : niche ulcéreuse de face dans la région pylorique sur le versant gastrique.

Après : même aspect.

Obs. 14 : Avant : niche de face au niveau du bulbe.

Après : même aspect.

Obs. 15 : Avant : niche de face au niveau du bulbe.

Après : la niche qui n'avait pas été retrouvée à la radioscopie apparaît nettement sur les radiographies en série.

Obs. 16 : Avant : niche de face au niveau du bulbe duodénal.

Après : persistance du même aspect.

Et pourtant sur ces huit cas, deux seulement n'avaient pas été améliorés fonctionnellement. Dans l'un, (obs. 10) le malade a été opéré de suite. Dans l'autre, (obs. 14) après une période de sédation incomplète ayant duré un mois, les douleurs ont repris entraînant l'intervention.

Dans cinq observations seulement, nous relevons une disparition des signes radiologiques.

Obs. 2 : Avant : présence de liquide d'hyper-sécrétion gastrique et tache résiduelle au niveau du bulbe.

Après : Il n'y a plus de liquide d'hyper-sécrétion et la tache résiduelle n'est pas retrouvée.

Obs. 5 : Estomac en cuvette avec du liquide d'hyper-sécrétion, des contractions énergiques, par-

tiellement efficaces et une petite tache résiduelle sur le versant duodénal du pylore.

Après : les contractions énergiques sont remplacées par de l'atonie. La tache résiduelle n'est plus retrouvée ni à la radioscopie, ni sur les radiographies en série.

Obs. 8 : sur les radiographies en série, il existe une petite niche indiscutable de la partie horizontale de la petite courbure.

Après : disparition.

Obs. 9 : énorme niche de la partie haute de la petite courbure.

Après : diminution considérable.

Obs. 17 : Avant : Niche de face sur le bulbe.

Après : disparition.

De sorte que nous trouvons sur seize cas, cinq disparitions de signes radiologiques de l'ulcère, ce qui nous paraît représenter une faible proportion.

Il est d'ailleurs difficile d'interpréter les observations où la disparition des images anormales a été constaté. La guérison anatomique est possible, mais non certaine.

Nous savons en effet qu'il existe un effacement spontané des signes radiologiques directs, comme il en existe des accentuations momentanées. Ce caractère serait dû à l'apparition, puis à la disparition de phénomènes congestifs, inflammatoires ou œdémateux dont l'ulcère s'accompagne.

Or ici, nous n'avons pas, comme nous l'avions à propos de l'élément douleur, l'argument de la cons-

tance. Chez les malades étudiés, nous ne savons pas si la sédation des crises précédentes ne s'accompagnait pas de modifications radiologiques.

Bien plus, pour deux observations il s'agit de niches de la petite courbure, précisément de celles qui d'après Emery et Monroë « disparaissent assez facilement sous la plupart des sortes de traitement ». Sans la plupart des traitements, dit même Gutmann.

Peut être, évidemment, avons-nous pu remarquer qu'un certain nombre des malades, ainsi radiologiquement améliorés, étaient justement ceux qui semblaient par ailleurs, avoir le mieux profité du traitement.

Ainsi, dans l'obs. 9, la disparition de la niche s'accompagne d'une sédation de douleurs, qui auraient du encore durer deux ou trois mois, et qui étaient particulièrement violentes.

Dans l'obs. 17, on note à la fois : une sédation rapide des douleurs, une prise de poids de 1 kg. 500, une amélioration radiologique, et, nous le verrons tout à l'heure, une diminution de l'acidité accompagnée d'une augmentation du taux du mucus. La même chose se retrouve dans l'obs. 2, à l'exception de l'augmentation du mucus qui n'avait pas été analysé ici.

Mais ce n'est pas la règle. Nous croyons donc pouvoir conclure :

Même en mettant à part les cas où l'on pouvait considérer d'avance les signes radiologiques comme peu susceptibles de regresser, leur amélioration

chez nos malades, a rarement coïncidé avec la sédation habituelle des douleurs.

Dans les cas où cela s'est produit, s'il nous paraîtrait imprudent de nier qu'il existe un rapport de cause à effet entre notre thérapeutique et nos constatations, nous croyons qu'il est impossible d'en affirmer l'existence.

Le nombre élevé des cas, où, malgré le traitement, a été constaté la persistance des signes radiologiques de l'ulcère, nous incite à considérer comme assez imparfaite ou assez lente, l'action lésionnelle du traitement. Elle est certainement inférieure à l'action sur le syndrome fonctionnel douloureux. C'est ainsi que nous n'avons eu, au point de vue symptomatique, qu'un échec sur dix-sept cas, alors que dans onze cas sur seize (ou, pour être large, en mettant à part les observations qui ne mentionnent que des signes indirects, dans huit cas sur treize) il y a eu persistance radiologique.

#### **4<sup>o</sup> LE TRAITEMENT**

##### **EN FACE DE LA GASTROSCOPIE**

##### **ET DES CONSTATATIONS OPÉRATOIRES**

L'action sur la lésion ulcéreuse du traitement par l'histamine peut être également étudiée par la gastroscopie, mais nous n'avons fait nous mêmes aucun examen endoscopique. Il nous a paru inté-

ressant, cependant, de rapprocher ceux qui ont été faits par d'autres, de nos données radiologiques.

Moutier a rapporté trois observations de contrôle gastroscopique. Il s'agit de malades nettement soulagés au point de vue fonctionnel, dès la 2<sup>e</sup> ou la 3<sup>e</sup> piqûre (Société de Gastro-Entérologie de Paris).

Le premier présentait des signes d'ulcère depuis 1931. En octobre 1937 et en mars 1938, la gastroscopie avait montré l'existence d'un ulcère de la petite courbure. Après douze injections de 1/4 de milligramme d'histamine, l'ulcère a disparu. « Il existe simplement au niveau de la région autrefois malade un aspect légèrement vermoulu, irrégulier. »

Chez son deuxième malade, cliniquement ulcéreux depuis 1930, Moutier constate la « disparition totale d'une gastrite congestive » précédemment notée. Mais l'ulcère « existe toujours, il a doublé de volume. Il est cratériforme, jaunâtre, à fin liseré carminé ».

Le troisième présentait avant le traitement « une gastrite boutonneuse. Au niveau du fer à cheval antral se voyait sur la petite courbure, une petite érosion, plate, grise, d'un ovale allongé de 9<sup>mm</sup> de diamètre ».

Après 20 injections de 1/10 de milligramme d'histamine, la gastrite a disparu, l'ulcère s'est étendu. A la radiographie on constate une niche énorme.

Il est vrai que Gutmann indique à ce propos qu'il soupçonne toujours « d'être porteurs de lésions néoplasiques d'emblée ou ulcéreuses transformées »

les malades chez qui il constate, en même temps, une diminution des douleurs et une extension des lésions.

Quoi qu'il en soit, ces constatations sont dans la même note que nos constatations radiologiques.

Une donnée opératoire que nous devons à Frapin, vient cependant atténuer ce qu'elles pourraient avoir de pessimiste. Le premier malade qu'il a traité, bien que cliniquement guéri, a été opéré par crainte de récidives. Les trois ulcères dont il était porteur et qu'avant traitement, montrait la radiographie, étaient cicatrisés.

Nous ne pouvons nous empêcher de rapprocher de cette observation une constatation qui nous est propre : Nous avons déjà dit que nous avons fait opérer trois malades. Or nous relevons dans deux cas des faits assez troublants. Le protocole opératoire de l'obs. 1 porte ceci : « A l'examen de la pièce on constate que l'ulcère est double, on dirait qu'il s'agit des deux extrémités d'un ulcère dont la partie médiane serait cicatrisée ». Dans l'obs. 14 nous lisons : « A l'opération on trouve un ulcère duodéno-pylorique... L'examen de la pièce montre, semble-t-il, un *deuxième ulcère, voisin du premier, cicatrisé* ».

Malgré tout, si nous devons conclure sur ces données gastroscopiques et opératoires, nos conclusions ne pourraient qu'être bien semblables à celles que nous portions au sujet de nos résultats radiologiques.

## 5<sup>o</sup> ÉVOLUTION DE L'ACIDITÉ GASTRIQUE AU COURS DU TRAITEMENT

Ainsi que nous l'avons signalé, on sait que l'histamine à haute dose, produit de l'hyperchlorhydrie.

On sait aussi, que l'ulcère s'accompagne habituellement d'une augmentation de l'acidité gastrique. Il fut même longtemps classique d'admettre qu'elle était à la base de la maladie.

Il était évidemment intéressant de chercher ce qu'elle devenait au cours de l'histaminothérapie à petites doses.

Nous avons pu, à ce sujet, examiner complètement treize de nos malades. Nos résultats sont colligés dans le tableau ci-contre.

Brudi, avant nous, avait trouvé une diminution de la chlorhydrie dans 61 % des cas. Avons-nous été moins heureux que lui ? Peut-être. Toujours est-il que la lecture de nos résultats est moins encourageante. L'acidité a augmenté dans neuf de nos cas sur treize.

Evidemment, dans l'obs. 13, on peut considérer cette augmentation comme un retour à la normale. Le sujet était hypochlorhydrique.

La même constatation pourrait être faite chez M. S... (obs. 3). Mais nous dirons alors que le but a été dépassé : l'hypo-acidité est devenue hyperchlorhydrie.

Il faut remarquer aussi, que dans l'obs. 5, il

| N <sup>o</sup> de l'observat. |       | HCl libre |         | A. T. |          |
|-------------------------------|-------|-----------|---------|-------|----------|
|                               |       | T. Moyen  | T. Max. |       |          |
| 2                             | Avant | 1,39      |         | 2,34  | —        |
|                               | Après | 1,35      |         | 2,04  |          |
| 3                             | Avant | Traces    |         | 0,73  | +        |
|                               | Après | 1,38      |         | 3,61  |          |
| 5                             | Avant | 1,89      |         | 2,90  | +        |
|                               | Après | 1,39      |         | 3,61  |          |
| 6                             | Avant | 0         |         | 0,47  | inchang. |
|                               | Après | 0         |         | 0,65  |          |
| 7                             | Avant | 1,39      |         | 2,12  | +        |
|                               | Après | 1,66      |         | 2,22  |          |
| 10                            | Avant | 2,33      | 2,49    | 3,13  | +        |
|                               | Après | 2,42      | 2,50    | 3,17  |          |
| 12                            | Avant | 1,51      | 1,93    | 2,92  | +        |
|                               | Après | 1,62      | 2,11    | 2,52  |          |
| 13                            | Avant | 0         | 0       | 0,64  | +        |
|                               | Après | 0,40      | 0,92    | 1,09  |          |
| 14                            | Avant | 0,88      | 1,16    | 1,77  | +        |
|                               | Après | 1,21      | 1,53    | 1,95  |          |
| 15                            | Avant | 2,10      | 2,38    | 2,68  | —        |
|                               | Après | 1,32      | 1,56    | 2,55  |          |
| 16                            | Avant | 0,86      | 1,16    | 1,76  | +        |
|                               | Après | 1,35      | 1,64    | 2,01  |          |
| 17                            | Avant | 1,81      | 2,66    | 2,27  | —        |
|                               | Après | 1,44      | 1,86    | 2,19  |          |
| 18                            | Avant | 1,02      | 1,58    | 1,66  | +        |
|                               | Après | 1,47      | 2,20    | 2,04  |          |

TABLEAU I

ne s'agit que d'une augmentation de l'acidité totale. Le taux de l'HCl libre a baissé.

Dans les obs. 10 et 12, l'hyperchlorhydrie nous étonne moins qu'ailleurs, puisque ce fait n'est après tout que parallèle à un échec total (obs. 10) et à un échec partiel (obs. 12.).

Il nous serait cependant difficile de souscrire à l'opinion de Brudi qui veut que « l'histaminothérapie joue un rôle régulateur de la sécrétion gastrique, soit qu'elle la freine, soit qu'elle la stimule ».

Lambling, qui est de notre avis, (Archives des Maladies de l'appareil digestif, p. 771) croit que pour ne provoquer aucune sécrétion chlorhydrique importante il ne faut pas dépasser la dose de 1/100 de milligramme. Nous n'avons aucune opinion sur la question. Trois de nos malades seulement, traités par une méthode analogue à la sienne, ont fait l'objet d'analyses. Nous avons trouvé une diminution de l'acidité et deux augmentations (obs. 2, 3, 7).

Pour nous l'hyper-acidité semble être la conséquence du traitement. Mais elle est en général trop modérée pour avoir des conséquences fâcheuses.

## **6° LES VARIATIONS DU TAUX DU MUCUS AU COURS DU TRAITEMENT**

Bien plus encourageantes sont les constatations que nous avons faites en étudiant le taux du mucus, dans le suc gastrique de nos ulcéreux, avant et après le traitement.

|                       | MUCINE<br>Taux moyen ‰ |       | MUCINE<br>Taux maxima ‰ |       | HCL LIBRE<br>Taux maximum ‰ |       | Rapport<br>Mucine Max.<br>HCl libre Max. |       |    |
|-----------------------|------------------------|-------|-------------------------|-------|-----------------------------|-------|------------------------------------------|-------|----|
|                       | Avant                  | Après | Avant                   | Après | Avant                       | Après | HCl libre Max.                           |       |    |
|                       |                        |       |                         |       |                             |       | Avant                                    | Après |    |
| Obs. 10               | 0,54                   | 0,37  | 0,60                    | 0,52  | 2,49                        | 2,50  | 0,24                                     | 0,21  | -- |
| Obs. 11<br>(Gastrite) | 0,23                   | 0,22  | 0,26                    | 0,30  | 0,80                        | 0,32  | 0,32                                     | 0,93  | +  |
| Obs. 12               | 0,72                   | 1,06  | 1,56                    | 1,56  | 1,93                        | 2,11  | 0,80                                     | 0,74  | +  |
| Obs. 13               | 0,26                   | 0,48  | 0,38                    | 0,64  | 0                           | 0,92  | 0,38<br>0                                | 0,70  | +  |
| Obs. 14               | 0,24                   | 0,56  | 0,34                    | 0,60  | 1,16                        | 1,53  | 0,29                                     | 0,40  | +  |
| Obs. 15               | 0,27                   | 0,70  | 0,33                    | 0,98  | 2,38                        | 1,56  | 0,14                                     | 0,62  | +  |
| Obs. 16               | 0,24                   | 1,01  | 0,38                    | 1,16  | 1,16                        | 1,64  | 0,32                                     | 0,61  | +  |
| Obs. 17               | 0,38                   | 0,76  | 0,54                    | 1,02  | 2,66                        | 1,86  | 0,20                                     | 0,54  | +  |
| Obs. 18               | 0,17                   | 0,45  | 0,56                    | 0,64  | 1,58                        | 2,20  | 0,35                                     | 0,29  | +  |

TABLEAU II

Pour permettre au lecteur de se faire une opinion dès la vue de nos observations, nous avons tenu à situer le problème dès le début de notre travail.

En disant alors, avec le peu de choses que nous savons sur la physiologie du mucus, l'importance qui lui est attribuée par de nombreux auteurs, nous avons indiqué notre méthode de dosage : celle mise au point par M. D. Vincent. Nous avons aussi indiqué les résultats obtenus avec elle par Garin, Bernay et Vincent, tant chez le sujet sain que chez l'ulcéreux.

Nous n'y reviendrons donc pas.

Les analyses complètes que nous avons pu faire ont porté sur neuf malades. Avant traitement, nos résultats sont de l'ordre de ceux obtenus par MM. Garin, Bernay, Vincent.

Le taux moyen de mucine est extrêmement bas dans tous les sucs analysés. Dans deux cas seulement (obs. 10 et 12) il dépasse 0,44 0/00, chiffre moyen le plus bas chez le sujet normal. Il n'atteint jamais 0,85 0/00, taux habituel.

Or, après traitement, la proportion est inversée. Chez deux sujets seulement, le taux de 0,44 0/00 n'est pas atteint. Encore faut-il observer qu'il s'agit, d'une part du malade chez qui l'échec fut complet (obs. 10), d'autre part de la gastrique que nous avons étudiée. Deux malades, par ailleurs, dépassent de beaucoup le taux de 0,85 0/00.

On peut donc dire que d'une façon habituelle, le taux moyen de mucine est augmenté après traitement.

Si maintenant nous considérons le taux maximum

atteint au cours de la première heure de sécrétion, nous voyons qu'il en est de même. Il n'a diminué que dans un seul cas : toujours l'observation 10. Ces résultats sont d'autant plus intéressants qu'en regard d'eux, dans la plupart des cas, il n'y a pas eu baisse de la chlorhydrie.

Certes, nous avons retrouvé, en considérant l'ensemble d'une même sécrétion, le fait noté par tous les auteurs, comme habituel. Lorsque, dans le suc retiré au cours d'un même tubage, le taux d'acidité augmente, le taux de mucus baisse. Nous avons du reste vu comment, peut-être, on pouvait l'expliquer en dehors de l'existence d'un antagonisme réel entre les deux sécrétions.

Mais ce dont nous avons eu l'impression c'est qu'entre les taux observés avant traitement et les taux observés après traitement, il y a comme une sorte de décalage. La courbe qui représenterait les premiers serait constamment au-dessous de la courbe qui représenterait les seconds. Et cela, bien que les taux d'acide chlorhydrique correspondants aient augmenté de leur côté en général. Sur nos neuf malades nous n'avons eu que deux cas où la chlorhydrie ait baissé. Dans ces conditions, malgré tout, le rapport  $\frac{\text{Mucine maxima}}{\text{HCl maximum}}$  qui symbolise les relations existant entre les deux sécrétions, s'améliore en général (Obs. 13, 14, 15, 11, 16, 17). Ce dernier fait indique l'ampleur de l'élévation du taux du mucus.

En un mot, cette analyse de nos dosages nous conduit à dire que, malgré l'hyperchlorhydrie légère qu'elle entraîne, l'histaminothérapie à petites doses, semble atténuer la carence en mucine qui existe habituellement dans le suc de l'ulcéreux.

Lenormand du reste, lorsqu'il traitait ses malades par l'histidine, avait fait avec ce médicament des constatations analogues. Or, on sait la filiation qui existe entre les deux thérapeutiques et les deux produits. Nous n'ignorons pas que cet auteur oppose cependant, suc d'histidine riche en mucus et suc d'histamine pauvre en mucus, en une phrase que nous avons notée. Mais à cette époque, on utilisait l'histamine à des doses qui n'ont rien de commun avec les nôtres. Nous n'avons, du reste, trouvé cité aucun dosage qui précise le fait.

Mais quel rapport y a-t-il exactement entre la teneur du contenu (le suc gastrique) en mucus et l'abondance de ce produit sur les parois du contenant (l'estomac).

On peut se demander si, à la carence du suc gastrique de l'ulcéreux en mucine correspond une carence relative de mucus sur l'épithélium gastrique (Ce que semble, du reste, démontrer les travaux de Leriche et Fontaine).

De même, on peut se demander si à l'augmentation que nous avons constatée, ne correspond pas une amélioration de la sécrétion.

Ces deux propositions sont corollaires. S'il paraît logique d'admettre la première, il n'y a pas d'impossibilité à faire de même pour la seconde.

Nous ne voudrions pas paraître raisonner par *à priori*. Mais, comment expliquer l'augmentation du taux de mucine dans ce suc hyper-acide, sans faire intervenir des modifications d'ordre physiologique ? Il ne peut s'agir de fluidification, ou de dissolution meilleure puisque le mucus est insoluble dans l'acide chlorhydrique.

Nos dosages sont encore trop peu nombreux et trop d'inconnues subsistent pour que nous puissions conclure formellement. Il nous paraît cependant vraisemblable qu'à une mise en suspension plus abondante, corresponde une sécrétion plus intense.

Comment l'histamine déterminerait-elle cette hypermixie ? Agit-elle directement sur les cellules ? Par l'intermédiaire de modifications circulatoires ? Du système nerveux et des fibres histaminergiques dont nous avons parlé ? Incertitude. Le peu que nous savons sur la physiologie de la sécrétion mucigène permettrait d'émettre trop d'hypothèses pour que nous puissions en retenir aucune.

Nous nous bornerons donc là.

Si maintenant nous voulons résumer notre analyse il nous suffira de reprendre la conclusion de chacun de nos paragraphes :

Le traitement par l'histamine à petites doses entraîne habituellement chez l'ulcéreux, une sédation rapide de la crise douloureuse, quel que soit le moment de celle-ci où il est appliqué. Cet effet n'a manqué qu'une fois sur seize cas.

Chez nos malades l'effacement des signes radiologiques n'a que rarement correspondu à l'action

sédative. Nous ne l'avons observé que cinq fois sur seize. De sorte que, bien que nous n'ayons pas appuyé notre étude de constatations gastroscopiques, l'amélioration obtenue par l'histamine nous paraît s'exercer plus rapidement sur les symptômes fonctionnels que sur la lésion anatomique.

Fréquemment, l'hyper-acidité semble être la conséquence du traitement, mais elle est légère.

Enfin, nous avons constaté chez nos malades, après traitement, une augmentation habituelle du taux du mucus : 8 fois sur 9. Rien ne nous empêche de supposer qu'elle corresponde à une amélioration de la sécrétion, sans que nous puissions dire toutefois par quel mécanisme l'histamine interviendrait.

Mais quelques soient les réserves que nous puissions faire sur l'étendue du pouvoir de l'histamine vis-à-vis de l'ulcère, ce pouvoir existe. Il nous va falloir l'expliquer.

---



## CHAPITRE VI

---

# Essai d'interprétation du mécanisme d'action de l'Histamine dans l'Ulcère

---

Presque toutes les propriétés pharmacodynamiques de l'histamine ont pu être invoquées pour expliquer son mode d'action sur l'ulcère.

A côté de l'effet général de la drogue (choc histaminique) et du rôle pathogénique qui lui a été attribué dans les états allergiques, nous lui avons distingué cinq propriétés : action sur les capillaires, action sur les muscles lisses, action sur les sécrétions glandulaires, action antialgique, action sur la crase sanguine. Seule la dernière ne sera pas retenue ici.

Quatre théories ont pu être, ou peuvent être émises en les groupant diversement.

### I. THÉORIE ANTIALGIQUE

Nous avons déjà assez insisté sur la réalité du pouvoir antialgique que nous attribuons à l'histamine et que beaucoup lui attribuent avec nous, pour

n'avoir pas à y revenir. Dès lors, il est évident que cette propriété est déjà, à elle seule, capable d'expliquer une grande partie de l'action du produit ; d'autant plus que nous savons, et nous l'avons déjà dit en parlant des résultats obtenus par Hanse, qu'on a pu avoir d'excellents effets dans des cas de douleurs abdominales localisées au plexus solaire, qu'elles soient organiques ou non. Précisément, donc, dans la région qui nous intéresse. Girault lui attribue du reste le résultat qu'il a obtenu dans un cas de jéjunite ulcéreuse.

Mais s'il n'est pas question de nier le rôle que peut avoir cette propriété dans nos résultats, on peut admettre qu'il n'est pas tout ; on doit même l'admettre croyons-nous.

C'est pourquoi sont nées d'autres théories explicatives.

## **II. THÉORIE VASCULAIRE ET MOTRICE**

### **THÉORIE DE JACOB**

Israël et Jacob expliquent l'ulcère de la façon suivante : Une excitation anormale de l'antrum produirait, d'une part, un spasme de la paroi gastrique et de la muqueuse. Ce spasme à son tour entraînerait des plicatures vasculaires dont la conséquence serait une mauvaise nutrition de la paroi. A cette même excitation, d'autre part, correspondrait

une hyper-sécrétion de suc gastrique, qui agissant sur la muqueuse mal nourrie, produirait l'ulcère. Rapprochant de cette théorie pathogénique l'action de l'histamine sur les muscles lisses, Jacob et d'autres après lui pensent trouver là une partie de l'explication cherchée. Le produit lutterait d'une part contre le spasme de la muqueuse et d'autre part hâterait l'évacuation gastrique. Cette hypothèse semble se trouver confirmée par les études de Peronna et Rossetto, d'après qui, chez l'homme, l'évacuation gastrique est accélérée de 20 à 95 minutes, suivant les sujets, par l'histamine à la dose que nous employons. Nous verrons tout à l'heure, par contre, que c'est là un fait que Lambling n'admet pas.

Quoi qu'il en soit, nous savons aussi que l'histamine produit une énorme vaso-dilatation de tous les capillaires profonds et superficiels, et que Rich a montré expérimentalement que cette action était particulièrement importante au niveau du tractus digestif. Une observation de Jacob vient du reste à l'appui des expériences de cet auteur. Elle laisse penser que l'assez longue persistance de l'effet vaso-dilatateur, existant chez le chat, se retrouve chez l'homme.

Jacob a en effet pu « constater chez un ulcéreux auquel on pratiquait une gastrectomie et qui avait reçu une demi-heure avant l'intervention, une ampoule d'histidine — contenant de l'histamine — une vaso dilatation gastrique généralisée, importante au point de gêner l'opérateur. Tout l'estomac était

rouge, congestionné ; la muqueuse antrale sectionnée était suintante et saignait abondamment ».

Nous ne pouvons pas nous empêcher de rapprocher de cette observation celle de notre malade All... (obs. 10) que nous avons fait opérer. Le protocole opératoire note que l'opération fut particulièrement hémorragique en raison d'une grosse vaso-dilatation. Or ce malade avait fini trois jours avant une série de piqûres d'histamine. Peut-être nous dira-t-on que ce rapprochement n'est pas heureux puisque c'est justement l'inefficacité du traitement qui a entraîné l'intervention. Ce à quoi nous répondrons qu'il s'agissait, en la circonstance, d'un ulcère calleux, donc précisément situé en dehors des limites que nous avons fixées à l'emploi de la thérapeutique histaminique.

Comment, dès lors, si l'on admet la théorie pathogénique vasculo-motrice de l'ulcère, ne pas faire de rapprochement entre elle et les effets vaso-moteurs de l'histamine ?

Comment ne pas être tenté d'établir une relation de cause à effet entre cette action et le mieux constaté chez les ulcéreux ?

Et même si on n'admet pas cette pathogénie, comment ne pas concevoir qu'une meilleure circulation, qui entraîne forcément une meilleure trophicité, ne soit pas susceptible de jouer un rôle dans l'amélioration d'une maladie telle que l'ulcère ?

La chose est au moins logique.

Nous envisagerons donc volontiers la propriété vaso-dilatatrice de l'histamine comme une de celles

susceptibles d'entrer en jeu dans l'action de ce médicament sur l'ulcère. Telle est la deuxième proposition de la théorie de Jacob.

### III. THÉORIE DE LAMBLING : THÉORIE ANTI-ALLERGIQUE

Nous avons déjà dit au début de ce travail, comment Lambling avait été attiré vers l'histamine, par les succès qu'elle obtient dans de nombreux états allergiques.

Pour lui, le mécanisme d'action purement local que nous venons d'envisager est insuffisant.

Il n'admet pas du reste que l'histamine, par son action sur la musculature lisse puisse jouer dans le sens d'une évacuation gastrique accélérée, et lutter contre le spasme de la paroi. Il rappelle qu'expérimentalement des doses suffisantes d'histamine peuvent donner des contractures globales de l'organe, avec spasme pylorique, apparemment peu favorables à la cicatrisation d'une lésion ulcéreuse. Radiologiquement il a pu constater lui-même, une fois ce spasme global et plus fréquemment « une crise en général passagère de distension épigastrique avec crampe et éructation. »

Il se demande enfin comment les doses infinitésimales qu'il emploie avec succès pourraient aller agir focalement, alors que le sang d'après les dosages d'Ungar contiendrait normalement 45 gamma d'hista-

mine par litre : Quelle modification pourrait apporter à ce chiffre la résorption d'une dose de 1 gamma par exemple. C'est en effet des doses de cet ordre qu'il utilise.

D'après lui, il faut considérer l'histamine comme un véritable désensibilisant spécifique, un véritable vaccin chimique, d'autant plus qu'avec des doses supérieures à 10 gamma il aurait pu constater des phénomènes de réactivation.

L'action du produit dans l'ulcère rentre ainsi dans le même cadre que son action dans de nombreux autres états : asthme, urticaire etc.

Même si l'on se dit qu'il n'est peut être pas nécessaire que l'histamine se propage par voie sanguine pour aller agir sur l'estomac, que les fameuses fibres histaminergiques pourraient peut-être expliquer une action focale du produit sans qu'il y ait eu autre chose qu'un ébranlement nerveux local au point d'injection, la théorie reste séduisante. Frapin la considère avec faveur.

#### IV. THÉORIE DE L'HYPERSÉCRÉTION MUQUEUSE

##### **Essai d'interprétation personnelle d'après les conceptions de Leriche sur la pathogénie de l'ulcère**

Nous avons vu que nos recherches chez nos malades nous ont permis de mettre en évidence un fait nouveau : après un traitement par l'histamine

à petites doses, le taux du mucus se trouve habituellement augmenté dans le suc gastrique.

Nous avons vu aussi que rien ne nous empêchait d'envisager cette augmentation comme correspondant à une hyper-production de mucine.

Or nous avons déjà signalé l'importance que ne pouvait manquer d'avoir le mucus au point de vue de la protection des parois gastro-duodénales, qu'il s'agisse d'un simple fait mécanique ou d'un fait d'ordre physico-chimique.

On connaît en outre la théorie de Leriche sur la pathogénie de l'ulcère, dont se rapproche du reste beaucoup la théorie vasculo-motrice, mais qui en diffère par un point particulier : celui du mucus.

Leriche établirait, dit-il, volontiers « de la façon suivante la succession des phénomènes qui conduisent à l'ulcère : troubles de la sécrétion ou de l'excrétion du mucus de surface dans la région de la petite courbure, antre, pylore, bulbe, pour des causes à peine pathologiques agissant sur la circulation. Gastrite inflammatoire, Gastrique atrophique. Métaplasie. Régression mucoïde de l'épithélium différencié pour la production du mucus de protection. Attaque corrosive d'une muqueuse mal protégée. Ulcère ».

« L'ulcère serait ainsi l'aboutissement ultime de modifications inflammatoires de la zone des glandes à mucus, privée de son mucus ; modifications d'abord purement fonctionnelles et réversibles, puis anatomiques et définitives avec évolution régressive

vers le type intestinal d'une zone normalement différenciée en vue de la protection. »

Dès lors, puisqu'une carence en mucine peut être à l'origine de l'ulcère, il est logique d'admettre que son hyper-production intervienne dans le mieux constaté au cours du traitement.

Pour d'autres thérapeutiques, du reste, cette intervention avait été envisagée. Nous avons déjà cité les travaux de Loeper et Fau au sujet de l'action de l'atropine.

Ces mêmes auteurs ont étudié ensuite l'effet du bicarbonate de soude, de la mucine etc. Seule l'atropine produirait un résultat appréciable selon eux. D'après certains, le bismuth serait aussi producteur de mucus. Lenormand, nous l'avons vu, a de son côté, constaté une même hyper-sécrétion après traitement de ses malades à l'histidine et il envisage comme possible d'expliquer l'action du produit par ce fait.

Nos conclusions, quoique nouvelles, se trouveront donc parallèles aux siennes.

L'habituelle augmentation obtenue dans les cas que nous avons étudiés, permet d'envisager (sans qu'on puisse cependant l'admettre formellement) l'hyper-production mucigène d'origine histaminique, comme un facteur qui mettrait la lésion ulcéreuse dans de bonnes conditions de guérison.

Ce fait ne s'oppose du reste pas à ce qu'en même temps intervienne l'action antalgique du produit et son action vaso-dilatatrice. Cette dernière pouvant

en particulier être à l'origine de l'augmentation de la sécrétion du mucus.

Nous pourrions terminer ici cette étude. Mais elle nous paraîtrait par trop inachevée si, nous basant sur nos résultats d'une part et sur l'étude du mécanisme d'action de l'histamine d'autre part, nous ne disions ce que nous croyons considérer comme des contre-indications.

---



## CHAPITRE VII

---

### Indications et Contre-Indications

---

Le traitement par l'histamine ne saurait évidemment s'insérer que dans les limites du traitement médical de l'ulcère.

« Ulcère douloureux, ulcère hémorragique, ulcère sténosant, ulcère perforé, répondent à des indications thérapeutiques spéciales » nous dit Savy. Et il ajoute : « Il n'y a pas deux manières, l'une médicale, l'autre chirurgicale, de traiter une perforation ou une sténose qui relèvent uniquement de l'acte opératoire, mais l'on hésite souvent sur la conduite à tenir en présence d'un ulcère qui saigne ou qui se traduit simplement par le syndrome douloureux ».

Ces deux phases suffisent à indiquer quel sera le plan de ce court chapitre.

#### I. HISTAMINE ET ULCÈRE DOULOUREUX

De toutes nos observations, comme de celles publiées par nos prédécesseurs, il ressort, croyons-nous, que l'indication majeure de l'histaminothérapie est la *crise ulcéreuse*.

Sa propriété anti-algique puissante, ses résultats

habituellement heureux en font une arme qui ne saurait être négligée.

Il va sans dire que si, dans un but expérimental, chaque fois que cela ne nous paraissait pas leur porter préjudice, nous avons évité de prescrire en même temps à nos malades les thérapeutiques classiques, il n'en va pas de même dans la pratique courante. Le kaolin, le bismuth, la belladone, etc... pourront être employés comme à l'habitude dans l'ulcère douloureux.

Mais nous ne voyons aucune utilité à persister dans l'histaminothérapie chez les malades qu'une première série n'aurait pas améliorée. Et particulièrement chez ces malades que leur histoire clinique ou les signes radiologiques feraient suspecter d'être porteurs d'ulcère calleux. Deux des malades que nous avons dû faire opérer étaient porteurs de semblables lésions.

L'un (obs. 10) n'avait bénéficié en rien du traitement semble-t-il ; l'autre, après une amélioration passagère, s'était remis à souffrir.

Dans tous les autres cas d'ulcère douloureux, par contre, cette méthode, bien que nous ne voulions pas affirmer qu'elle soit plus constante ou plus rapide que d'autres thérapeutiques parentérales, nous paraît devoir être retenue.

## II. HISTAMINE ET ULCÈRE HÉMORRAGIQUE

Nous avons vu les propriétés vaso-dilatatrices de l'histamine. Nous avons insisté, dans le chapitre précédent, sur le rôle qu'elles pouvaient jouer dans le

mécanisme d'action du produit. Nous avons indiqué les remarques que les constatations opératoires avaient permis de faire.

Dans ces conditions, ne peut-on pas se demander quelle va être la réaction d'un ulcéreux qui a tendance aux hémorragies, devant un pareil traitement ; surtout si l'on admet avec Fr. Moutier que l'ulcéreux répète généralement ses paroxysmes selon un mode identique : « les attaques hémorragiques récidivent, dit cet auteur, souvent à intervalles réguliers, avec des raptus de même intensité ».

Nous savons que ces réflexions n'ont pas empêché plusieurs auteurs d'appliquer l'histaminothérapie au traitement de l'ulcère hémorragique.

Frapin, dans sa thèse, en rapporte deux cas ainsi traités avec succès. Brudi en cite trois cas dans la sienne, et, sur ces trois malades, l'un fut revu au bout de 17 mois, l'autre au bout de 3 ans. Ni l'un, ni l'autre n'avait saigné ou souffert à nouveau. Nous en avons relevé plusieurs observations chez Braun.

C'est pourquoi nous avons tenté le traitement, nous-même, au début de nos essais.

Il s'agissait d'un malade de 38 ans, S... Jean, chauffeur de camion, entré le 6 août 1938 dans le service de M. le Professeur Savy et qui était soigné depuis deux ans par son médecin pour « ulcus probable ».

Dans ses antécédents, on relevait un éthylisme important (3 l.) et ancien (15 ans).

Il avait présenté en 1936 une première période douloureuse : douleurs épigastriques post-prandiales

très tardives, avec faim douloureuse. Accalmie de deux ans. Deux à trois mois avant son entrée dans le service, reprise des douleurs : même type, même horaire. Le 31 juillet, le matin, au réveil, il y a hématomèse de sang caillé puis rouge, évaluée par le malade à un verre. Syncope. Les jours suivants, mœlena. Le malade est mis au repos, à la diète, etc. L'hémorragie s'arrête, il va bien.

Cependant, comme nous le disions tout à l'heure, le 6 août, il rentre à l'hôpital pour examens complémentaires.

À l'entrée, l'examen clinique est négatif en dehors de signes d'éthylisme : foie débordant, sub-ictère, tremblement, épistaxis, etc...

La radiographie montre un bulbe duodéal flou, aplati, suspect, mais sans image directe d'ulcère.

Le malade est mis à l'histamine. On commence le 7 août une série de piqûres : 1/10 de milligramme chaque jour. Le 18, alors qu'il ne souffrait plus depuis sa première hémorragie, il éprouve une violente douleur et le lendemain on constate du mœlena.

On le fait passer en service de chirurgie. Intervention le 24 août 1938. On constate alors un ulcère duodéal fixé sous le foie, à deux centimètres du pylore. Des difficultés techniques, l'obésité, l'éthylisme font rejeter la gastrectomie. On pratique une gastro-entéro-anastomose transmésocolique postérieure. L'intervention est très hémorragique (hémorragies de la paroi et des viscères) obligeant à faire la gastro sur clam. Les suites opératoires précoces sont compliquées par plusieurs hématémèses.

Quinze jours après, le malade est revu, il va bien, son état général est bon, il ne souffre pas.

Ainsi donc, à sa douzième injection, ce malade a fait une hémorragie.

Y a-t-il eu relation de cause à effet ou simple coïncidence ? Nous ne saurions dire. Peut-être le fait a-t-il été favorisé par l'éthylisme ? Toujours est-il que nous n'avons pu nous empêcher de faire un rapprochement avec ce que nous disions au début de ce paragraphe.

A la même époque, nous avons relevé dans un article de Dubarry et Frapin deux hématémèses importantes, au début du traitement, dans deux vieux ulcères calleux en poussée. Les auteurs n'y voient qu'une coïncidence et ils rapportent par ailleurs trois cas d'ulcères hémorragiques où l'histamine fut bien supportée.

Cependant, Frapin lui-même nous dit dans sa thèse : « Il nous paraît prudent de ne commencer la cure histaminique, chez un sujet ayant fait un accident hémorragique bénin ou grave, que quelques semaines après l'accident et de surveiller de très près ce même sujet ».

Cette restriction, que nous avons du reste trouvée faite par plusieurs autres auteurs n'indique-t-elle pas, malgré tout, quelqu'arrière pensée ?

Pour nous, devant ces faits et après cet essai malheureux, nous nous sommes fait une règle de prudence : nous évitons l'histamine dans l'ulcère hémorragique.

---



## Conclusions

---

Pour conclure, nous nous résumerons ainsi :

I. Le traitement par l'histamine à petites doses, en injection sous-cutanée, entraîne habituellement, chez l'ulcéreux, une sédation rapide de la crise douloureuse, quel que soit le moment de celle-ci où il est appliqué. Nous l'avons constaté dans 13 cas sur 16.

II. Chez nos malades, l'effacement des signes radiologiques n'a que rarement correspondu à l'action sédative : Nous ne l'avons observé que 5 fois sur 16. De sorte que, bien que n'ayant pas appuyé notre étude de constatations gastroscopiques, l'amélioration obtenue par l'histamine nous paraît s'exercer plus rapidement sur les symptômes fonctionnels que sur la lésion anatomique.

III. L'étude des modifications du suc gastrique chez nos malades, avant et après le traitement, nous a permis de faire les constatations suivantes :

A) Une hyper-acidité légère semble être, fréquemment, la conséquence du traitement.

B) Il y a, malgré cela, une augmentation habituelle du taux du mucus. Ce fait correspond probablement à une amélioration de la sécrétion mucigène. Nous l'avons trouvé dans 8 cas sur 9. Aucune étude n'avait été faite à ce sujet jusqu'alors.

IV. Les théories qui ont été invoquées pour expliquer l'action de l'histaminothérapie sont nombreuses : anti-allergique, anti-algique, vaso-dilatatrice, anti-spasmodique.

Les incertitudes qui règnent au sujet de la pathogénie de la maladie ulcéreuse rendent difficile l'interprétation de ce mode d'action.

Mais si, après Claude Bernard, Schiff, T. Hardley, etc., nous admettons avec Leriche le rôle protecteur de premier plan que joue le mucus vis-à-vis de la paroi gastrique, ne devons-nous pas envisager (sans cependant l'affirmer formellement) l'hyperproduction de mucus d'origine histaminique que nous avons pu mettre en évidence (qu'elle soit liée à une action sécrétoire directe ou aux modifications circulatoires locales) comme un facteur susceptible de mettre la lésion ulcéreuse dans de bonnes conditions de guérison.

V. En conséquence, sans que cette méthode nous paraisse avoir une action nettement plus constante et plus rapide que d'autres thérapeutiques parentérales telles que protéinothérapie, aminothérapie, etc., elle nous paraît devoir être retenue. Nous faisons cependant dans son emploi deux réserves : les ulcères à tendances hémorragiques et les vieux ulcères calleux.

*Vu :*

LE DOYEN,  
JEAN LÉPINE.

*Vu :*

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,  
P. SAVY.

*Vu et permis d'imprimer :*

Lyon, le 15 Juin 1939

LE RECTEUR,  
PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ  
A. LIRONDELLE.

---



## Bibliographie

---

- ATKINSON. — La Mucine gastrique dans le traitement de l'ulcère peptique. *Journ. of. Amer. Méd. Ass.*, n° 14, 2 avril 1932, p. 1153.
- ARON (E.). — Considérations sur le traitement des ulcères gastro-duodénaux, au moyen des injections d'Histidine, après deux années d'expériences cliniques. *Gaz. Méd. de Bretagne et de Normandie*, 1<sup>er</sup> janvier 1936, pp. 3-7.
- Etude physioclinique des injections intradermiques. *Presse Méd.*, n° 58, p. 1037, 14 juillet 1937.
- Recherches sur l'ulcère expérimental et sur le rôle des acides aminés dans son évolution. Application au traitement des ulcères gastro-duodénaux. *Thèse, Strasbourg* 1933.
- Recherches sur l'ulcère expérimental et sur le rôle des acides aminés dans son évolution. *Le Praticien de l'Af. du Nord*, n° 58, 15 mai 1934.
- BAUER et CHINASSI HAKKI. — Le mucus de la vésicule biliaire. *Presse Méd.*, n° 34, p. 650, 27 avril 1932.
- BETTMANN. — Nouvelle méthode de traitement par l'histamine des affections douloureuses, musculaires, nerveuses et articulaires. *Deutsche Med. Werck*, 24 juin 1932.
- BOUHTIER. — Sur quelques effets physiologiques de l'histamine. — Leur application à l'étude de la sécrétion gastrique. *Thèse, Paris*, 1925.

BRAUN. — L'histamine à petites doses dans le traitement des ulcères gastro-duodénaux. *Thèse, Nancy*, 1938, n° 37.

BRENCKMANN. — Contribution à l'histo-physiologie de la muqueuse gastrique, en rapport avec l'élimination de HCl. *Thèse, Strasbourg*, 1929.

BRENCKMANN et DELOYERS. — Etude de la topographie des régions élaboratrices d'HCl. dans l'estomac. *Presse Médicale*, 21 août 1929, p. 1086.

BRUDI (M.). — Contribution à l'étude du traitement de l'ulcère gastro-duodéal par l'histamine à petites doses. (Chimisme gastrique, évolution radiologique, courbe pondérale.) *Thèse, Strasbourg* 1938, n° 42.

BUCHER (R.). — La réalité de l'action protectrice de la muqueuse de l'estomac. *Deut. Zeits. f. Chirurgie*, 9 juillet 1932.

CARLYLE MITCHELL. — Les substances tampons du suc gastrique et leur relation avec le mucus gastrique. *Journal of Physiology*, 17 déc. 1931, p. 427.

CADE (A.) et BARRAL (Ph.). — L'insulinothérapie dans les ulcères gastro-duodénaux. *Journal Médical Franç.*, mars 1935.

CARNOT (P.). — La pathologie digestive en 1934. Etat actuel de la question du traitement médical de l'ulcère gastro-duodéal. *Paris Médical*, 7 avril 1934.

CARNOT (P.), SIMONNET (H.), TISSIER (M.), CAHERA (R.). — Influence des injections répétées d'histamine sur l'évolution des ulcères gastriques expérimentaux. *C. R. Soc. Biol.* 113, (1517-1519) 1933.

CHAMBON (M.), MALLET (Guy) et VAN DER LINDEN. — Contribution à l'étude des mucus du tube digestif. Mucine biliaire. *C. R. Soc. de Biologie*, 28 mai 1934, p. 521.

- DALE (H.) et RICHARDS (A. N.). — The vaso-dilator action of histamine and of some others substances. *Journ. of physiol.*, 1918. Vol. 52, p. 110.
- DASCALAKIS (B.). — Etude critique des tests de guérison dans le traitement des ulcères (Résultats de la proteinothérapie). *Thèse, Paris* 1936, n° 555, tome XXII.
- DEBRAY (M.). — Les injections de pepsine dans le traitement des ulcères gastro-duodénaux. *Journ. Méd. Franç.*, mars 1935.
- DELHERM et GAJDOS. — L'histamine, *Paris* 1935. Edit. Vigot Frères.
- DUBARRY (J.) et FRAPPIN (G.). — L'histaminothérapie à faibles doses dans les ulcères gastro-duodénaux. Résultats après dix-huit mois d'essais et d'après 42 observations. *Gazette hebd. des Sciences Méd. de Bordeaux*, août 1938.
- DIENST. — La signification du mucus gastrique. Mucus gastrique et acide chlorhydrique. *Deut. Arch. Klin. Med.*, 20 juin 1931.
- FÉLIX (J.). — Recherches expérimentales et cliniques concernant l'action de l'histaminase contenue dans les extraits de muqueuse intestinale sur l'histamine. *Acta Méd. Scandín.*, 5 avril 1938, t. 95, f. 1, pp. 1-16.
- FLOOD et MULLINS. — Traitement de l'ulcère peptique par les injections. *Digestive disease and nutrition*, juillet 1936.
- FOGELSON. — Le traitement de l'ulcère peptique par la mucine gastrique. *Journ. amer. of Dietetic*, 7 mars 1932, pp. 359-368.
- FONTAINE. — Contribution à l'étude du mucus gastrique. *Presse Méd.*, 27 avril 1932, p. 678.
- FRAPIN. — Essai de traitement des ulcères gastro-duodénaux par l'histamine. *Thèse, Bordeaux* 1938, n° 64.
- GAJDOS. — L'histamine comme transmetteur chimique. *Presse Méd.*, 2 avril 1938, p. 503.

GIRAULT (A.). — Gastro-jejunité ulcéreuse. Traitement par l'histamine. *Arch. Mal. Ap. Digest.*, juin 1938, p. 624.

— La vaccinothérapie dans l'ulcère. Indications techniques, résultats. *Journ. Méd. Franç.*, mars 1935.

GUTMANN. — Critères de guérison des ulcères gastriques et duodénaux. *Presse Méd.*, 21 octobre 1931.

— L'ulcère duodéal. *Le Monde Médical*, juillet 1931.

GUTMANN et VOULPIOTIS. — L'évolution de l'ulcère gastrique. *C. R. Soc. de Radiol. de France, Presse Méd.*, 1936, n° 20.

— Considérations sur les facilités et les difficultés du diagnostic de l'ulcère duodéal. *Presse Méd.*, 1935, n° 87.

GARIN, BERNAY et VERILLON. — La dégustation d'épreuve et l'obtention rapide du suc gastrique pur. *Lyon Médical*, 18 novembre 1928, p. 584.

GARIN, BERNAY et DELORME. — La dégustation d'épreuve. *Lyon Médical*, 18 janvier 1931, p. 89.

GARIN, BERNAY et D. VINCENT. — Résultats de dosages de la mucine dans le suc gastrique. *Soc. méd. hôp. de Lyon*, 29 octobre 1935. *Lyon Médical*, 17 novembre 1935, p. 581.

— Technique et résultats de dosages de la mucine dans le suc gastrique. *Arch. Mal. App. Digest.*, n° 7, juillet 1937.

JACOB (A.). — Réflexions critiques sur l'ulcère digestif expérimental et humain, et sur son traitement par l'histidine. Rôle probable de l'Histamine. *Thèse de Strasbourg*, 1935.

JACOB (A.) et ISRAEL (L.). — Le traitement de la crise douloureuse de l'ulcère gastro-duodéal par l'histamine à petites doses. *Presse Médicale* du 9 février 1938.

JACQUELIN (A.). — Asthme et Histamine. *Progrès Méd.*, 30 janvier 1937.

JOLTRAIN. — Histamine et urticaire. *Progrès Médical*, 30 janvier 1937.

HELMER. — The relation of the secretion of mucus to the acidity of the gastric juice. *Amer. Journ. of Physio.*, 110, 1<sup>er</sup> novembre 1934, p. 28.

KIM et IVY. — La prévention de l'ulcère duodénal expérimental par l'administration de mucus gastrique neutre. *Journ. Amer. Méd. Ass.*, 21 novembre 1931.

LAMBLING. — Les microdoses d'histamine en thérapeutique, en particulier dans le traitement des états allergiques et des Ulcères gastro-duodénaux. *Archives des Mal. de l'App. digest.*, mars 1938, p. 277.

- A propos de l'article de MM. Jacob et Israël concernant le traitement de la crise douloureuse de l'ulcère gastro-duodénal par l'histamine à petites doses. *Presse Médicale*, 30 mars 1938, n° 26, p. 500.

LENORMAND (J.). — Ulcères gastro-duodénaux et histidine. *Le Journal Médical Français*, T. XXIV, n° 3, mars 1935.

- Traitement des douleurs gastriques et duodénales par les acides aminés. *Paris Médical*, 10 juin 1933, n° 23, p. 518.
- A propos du Traitement des ulcères gastriques et duodénaux par les acides aminés. *Bulletin de la Soc. de Chir.*, Rapport du Prof. Duval, 14 juin 1933, pp. 970-71.

LERICHE. — Pathogénie de l'ulcère peptique post-opératoire. Rapport au XL Congrès Français de Chirurgie, octobre 1931.

- Nécessité d'une étude systématique de la fonction des glandes à mucus, du point de vue de la pathologie et de la thérapeutique. *Presse Médicale*, 27 avril 1932, p. 650.
- Réflexions sur l'évolution, la nature et le traitement des ulcères de l'estomac et du duodenum. *Presse Médic.*, 5 et 23 août 1933, pp. 1233 et 1313.
- D'une nouvelle manière de traiter les ulcères calleux pénétrants dans le foie et dans le pancréas. *Bruxelles Médical*, p. 504, 1928.

- LERICHE et FONTAINE. — Quel enseignement peut-on tirer des recherches expérimentales récentes quant à l'étiologie et au traitement de la maladie ulcéreuse chez l'homme. *Le Journal Médical Français*, novembre 1935.
- LEVENT (R.). — L'Histamine. *Gaz. des Hôpitaux*, 29 décembre 1934.
- LOEPER (M.). — Les grandes lignes du traitement médical de l'ulcère de l'estomac. *Journal Médical Français*, mars 1935.
- LOEPER et FAU. — La maladie ulcéreuse et le traitement mucogène des ulcères gastro-duodénaux. *Le Journal Médical*, n° 3, mars 1935.
- LOEPER, OLLIVIER et FAU. — Médication du vague et production de mucus gastrique. *Bulletin de la Soc. Méd. Hop.*, Paris, Séance du 7 juillet 1933, p. 956.
- LOEPER, MOUGEOT et AUBERTOT. — Sur l'action vasculaire de quelques imidazols, *G. R. Soc. Biol.*, 5 mai 1934.
- MALHO et MULLI. — *Deutsche Med. Wochenschrift*, 29 juillet 1934.
- MARCOU (I.). — Sur le rôle physiologique de l'histamine. *Presse Médicale*, 9 mars 1938, p. 371.
- MERKLEN, SCHWARTZ (A.), ISRAEL (L.), JACOB (A.). — Considérations sur la genèse de l'hyperchlorhydrie. Son traitement par l'association médicamenteuse de panto-pon, de papavérine et d'atrinol. *Nutrition*, n° 4, 1936.
- MONCEAUX et FONTAINE. — Le mucus gastrique et son rôle protecteur. *Presse Médicale*, 10 juin 1933, p. 927.
- MONCEAUX. — Importance du rôle de la mucine dans l'équilibre de l'acidité gastrique. *Presse Médicale*, 19 juin 1935, p. 988.
- Le pouvoir protecteur des mucines et son importance en gastro-entérologie. *Arch. Mal. App. digest.*, avril 1933, p. 424.

- MOUTIER (Fr.). — Contrôle endoscopique de l'action de l'histamine sur l'ulcère de l'estomac. *Arch. Mal. App. digest.*, 1938, pp. 767 à 771.
- MOUTIER (Fr.). — L'histamine et l'ulcère de l'estomac. *Sphère Médicale*, juillet 1936, pp. 3-6.
- PERONA et ROSSETTO. — Etude radiologique de l'action de l'histamine sur l'estomac. *Giorn. Med. dell'alto Adige*, n° 3, mars 1933.
- PERRAULT (M.). — L'Histamine, sa constitution, ses origines, son action. *Progrès Médical*, pp. 161-164, 30 janvier 1937.
- Les Voies nouvelles de l'histaminothérapie. *Progrès Médical*, n° 31, 30 juillet 1938.
- RAMOND, JACQUELIN et BOURÉE. — Quelques considérations sur la pathogénie de l'ulcère gastrique, Société de Gastro-entérol. de Paris, Séance 8 février 1937 in *Arch. Mal. App. digestif*, n° 4, avril 1937.
- RICH (A.-R.). — Condition of the capillaries in histamin Shock. *Journ. of Exp. Med.*, 33, 1921, p. 287.
- ROUSSY et MOSINGER. — La réaction cutanée locale à l'histamine. *Presse Médicale*, 26 avril 1933.
- Quelques données récentes fournies par l'étude histophysiologique du système nerveux neuro-végétatif. *Presse Médicale*, n° 23, 1937.
- SAVY, FROMENT (F.), CHAPUY, JEUNE. — Les anomalies de la douleur dans l'ulcère gastro-duodéal. *Presse Médicale*, n° 32, 1937.
- SCHIFF, DORMANN et TAHL. — Sécrétion gastrique chez l'homme. Observation sur les effets des injections répétées d'histamine et sur l'achlorhydrie. *Arch. of internal med.*, mai 1938, T. 61, n° 5, pp. 774-780.
- SCHWARTZ, ISRAEL et JACOB. — Sur le mode d'action de préparations commerciales d'histidine, *C. R. Soc. de Biol. de Strasbourg*, 12 juillet 1935, p. 124.

TINEL et UNGAR. — Vaso-dilatation et libération locale de substances histaminiques, *C. R. Soc. Biol.*, 1935, T. 118, p. 1148.

TAKEBAYASHI. — L'importance de l'histamine dans la pathologie et la chirurgie expérimentale, *Deut. zeit. f. Chir.*, 13 juillet 1937, T. 149, f. 3/4, pp. 256-270.

WEISS et ARON (E.). — Rôle des acides aminés dans l'évolution de l'ulcère expérimental. Influence de l'Histidine. *Pressé Méd.*, n° 93, 22 novembre 1933.

— Réflexions sur la thérapeutique de l'ulcère gastro-duodéal. *Arch. Mal. App. Digest.*, T. 24, n° 5, mai 1934.

WEISS. — Sur le traitement des ulcères gastro-duodénaux par l'histidine, *C. R. Soc. Chir.*, 13 février 1935. *Presse Médicale*, 1935, n° 17.

VINCENT (Daniel). — Technique de dosage de la mucine dans le suc gastrique, *Lyon Médical*, 10 novembre 1935, p. 549.

ZUNZ. — Eléments de pharmacodynamie spéciale. L'Histamine, Masson et C<sup>ie</sup>, éditeurs, Paris, 1932.

---

# Table des Matières

---

|                                                                                           | Pages |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| AVANT-PROPOS .....                                                                        | 11    |
| HISTORIQUE : INTRODUCTION .....                                                           | 13    |
| CHAPITRE PREMIER : <i>Notions sur le Mucus Gastrique</i> .....                            | 19    |
| Importance de sa sécrétion, son rôle physiologique .....                                  | 19    |
| Le Mécanisme physiologique de la sécrétion du<br>mucus .....                              | 21    |
| Le mucus gastrique en clinique .....                                                      | 23    |
| CHAPITRE II : <i>Notions sur l'histamine</i> .....                                        | 27    |
| Formule et constitution chimique.....                                                     | 27    |
| Propriétés physiques ; obtention.....                                                     | 28    |
| Métabolisme.....                                                                          | 29    |
| Action pharmacodynamique .....                                                            | 32    |
| Rôle pathogénique probable et utilisation en<br>thérapeutique en dehors de l'ulcère ..... | 40    |
| CHAPITRE III : <i>Technique thérapeutique</i> .....                                       | 43    |
| CHAPITRE IV : <i>Observations</i> .....                                                   | 47    |
| Premier Groupe (sans analyses de mucus) .....                                             | 47    |
| Deuxième Groupe (avec analyses de mucus) .....                                            | 64    |

|                                                                                                             |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| CHAPITRE V : <i>Analyse des résultats</i> .....                                                             | 81  |
| 1 <sup>o</sup> Action du traitement sur la douleur .....                                                    | 81  |
| 2 <sup>o</sup> Action du traitement sur divers signes fonctionnels secondaires et sur les signes généraux . | 86  |
| 3 <sup>o</sup> Action du traitement sur les signes radiologiques .....                                      | 87  |
| 4 <sup>o</sup> Le traitement en face de la gastroscopie et des constatations opératoires .....              | 92  |
| 5 <sup>o</sup> Évolution de l'acidité gastrique au cours du traitement .....                                | 95  |
| 6 <sup>o</sup> Les variations du taux du mucus au cours du traitement .....                                 | 97  |
| CHAPITRE VI : <i>Essai d'interprétation du mécanisme d'action de l'histamine dans l'ulcère</i> .....        | 105 |
| Théorie antialgique.....                                                                                    | 105 |
| Théorie vasculaire et motrice de Jacob.....                                                                 | 106 |
| Théorie de Lambling : Théorie anti-allergique ...                                                           | 109 |
| Théorie de l'hypersécrétion muqueuse .....                                                                  | 110 |
| CHAPITRE VII : <i>Indications et contre-indications</i> .....                                               | 115 |
| Histamine et ulcère douloureux .....                                                                        | 115 |
| Histamine et ulcère hémorragique .....                                                                      | 116 |
| CONCLUSIONS .....                                                                                           | 121 |







